Wolff-Eisner

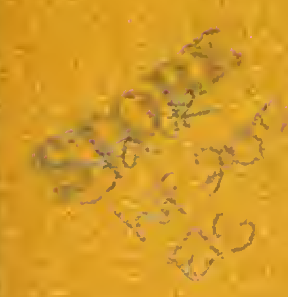
Frühdiagnose und Tuberkulose-Immunität.

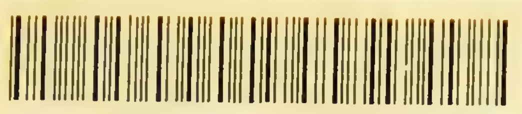
Zweite Auflage.



Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag), Würzburg.







Frühdiagnose und Tuberkulose-Immunität

unter Berücksichtigung der neuesten Forschungen:
Konjunktival- und Kutan-Reaktion, Opsonine etc., speziell der
Therapie und Prognose der Tuberkulose.

Ein Lehrbuch für Ärzte und Studierende.

Von

Dr. A. Wolff-Eisner, Berlin
Arzt f. innere Krankheiten u. Bakteriologe des städt. allgemeinen Krankenhauses Friedrichshain-Berlin.

Mit einem Vorwort
von
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. H. Senator und
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. A. Wassermann.

Mit 7 farbigen lith. Tafeln, 1 schwarzen Tafel, 14 Kurventafeln, zahlreichen Abbildungen und Kurven im Text.

Zweite vermehrte Auflage.



Würzburg.
Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag).
1909.

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

II. Teil. Die Tuberkulinreaktionen.

Die Tuberkulinreaktionen ausser der Subkutanreaktion.

Die spezielle Anwendung der Lokalreaktionen mit Tuberkulin in den Einzeldisziplinen.

Spezielle Beobachtungen über die Lokalreaktionen.

Statistische Zusammenfassung der Ergebnisse der Lokalreaktionen in der internen Medizin.

Die subkutane Tuberkulinreaktion und die Grundlagen ihrer diagnostischen Anwendung.

III. Teil. Die Erklärung der Tuberkulinwirkung, die Tuberkuloseimmunität und die spezifische Therapie der Tuberkulose.

Untersuchungen über Eigenschaften der Tuberkuline.

Die Grundlagen der Tuberkulinwirkung.

Die Tuberkuloseimmunität.

IV. Teil. Die prognostische und soziale Bedeutung der Tuberkulinreaktionen.

Die Prognosenstellung.

Seite

Die soziale Bedeutung der lokalen Tuberkulinreaktionen.

Vorwort zur ersten Auflage.

Nachdem die Behandlung der Tuberkulose dank den Bemühungen Brehmers und seiner Nachfolger aufgehört hat, das Stiefkind der Therapie zu sein, hat sich in den letzten Jahrzehnten das Interesse der Ärzte ihr in ganz ungeahntem Masse zugewandt, da man immer mehr zu der Überzeugung gekommen ist, dass die früher so gefürchtete Krankheit ein recht dankbares Feld für das ärztliche Handeln ist, dass sie erheblicher Besserung, ja sogar vollständiger Heilung in klinischem Sinn fähig ist, um so sicherer, je früher sie erkannt und in Behandlung genommen wird.

Damit hat sich natürlich das Bedürfnis **der frühzeitigen Erkennung der Tuberkulose** mehr geltend gemacht, und so sind in den letzten Jahren nicht nur die älteren diagnostischen Methoden immer weiter ausgebaut und verfeinert worden, sondern auch neue hinzugekommen, wie der Bazillen-Nachweis und die Kochsche Tuberkulinprobe, die Röntgen-Untersuchung, die Zyto-Diagnose, die Serum-Reaktionen und endlich als allerneueste die Kutan-Reaktion nach v. Pirquet und die Konjunktival-Reaktion nach Wolff-Eisner (und später Calmette).

Mit welchem Eifer alle diese Bereicherungen der Tuberkulosediagnostik ergriffen und bearbeitet werden, beweist die ins Unabsehbare angewachsene Literatur. Hat doch selbst die allerneueste Reaktion in den knapp neun Monaten seit ihrem Bekanntwerden eine solche Fülle von Veröffentlichungen in den verschiedensten Zeitschriften aller Länder hervorgerufen, dass es schier unmöglich ist, sich durch sie hindurchzuarbeiten und vollends die auseinandergehenden Ansichten über die theoretischen Grundlagen der Reaktionsmethoden auf ihren Wert zu prüfen und die beste Art der praktischen Anwendung herauszufinden.

Zur rechten Zeit kommt nun das Buch von Wolff-Eisner, der in hervorragendem Masse berufen ist, hier die Aufklärung und Führung zu übernehmen. Vortrefflich geschult in der Bakteriologie und durch jahrelange Beschäftigung an der Berliner Medizinischen Universitäts-Poliklinik in der praktischen Medizin ausgebildet, beherrscht er die älteren wie die neueren Untersuchungsmethoden, kennt ihre theoretische Begründung wie ihre praktische Verwertung und hält sich frei von einseitiger Überschätzung einzelner Methoden, insbesondere auch der von ihm selbst gefundenen.

Wie fruchtbar übrigens die Bakteriologie für wichtige Fragen der Pathologie, Prophylaxe und Therapie gemacht werden kann, hat er selbst durch den Nachweis der Überempfindlichkeit als „Grundgesetz der Immunität" gezeigt, durch seine Untersuchungen über das Wesen des Heufiebers, über die Bedeutung der Eiweissgifte, der Endotoxine u. a. m.

So wird sein Buch als reiche Fundgrube von Untersuchungen namentlich in den neuerschlossenen diagnostischen Gebieten und als Wegweiser, der überall mit klarem kritischen Blick aus der Fülle des gebotenen Stoffes das Wichtige und Wesentliche heraushebt, dem fachmännischen Forscher wie dem praktischen Arzt gleich willkommen sein und auf einen grossen Leserkreis rechnen dürfen.

Berlin, im Januar 1908.

Prof. H. Senator.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Der Autor hatte mich gebeten, der ersten Auflage seines Werkes ein Geleitwort auf den Weg zu geben, das auch den Immunitätsforscher neben dem Kliniker Senator zu Wort kommen liess; damals durch Krankheit verhindert, tue ich dies jetzt mit um so größerer Freude, als gerade dieses Buch mir ein wichtiger Beweis für das allmähliche Eindringen der modernen Disziplin der experimentellen Therapie in die Kreise der Praktiker zu sein scheint. Das vorliegende Werk, ein Produkt, zugleich der Forschung im Laboratorium und der Beobachtung an Kranken, repräsentiert die Forschungsrichtung, welche wir zurzeit wohl als die aussichtsreichste für die weitere Entfaltung unseres diagnostischen und therapeutischen Könnens bezeichnen müssen.

Das verflossene Jahrzehnt hat uns unwiderleglich gelehrt, dass der Organismus unter dem Einfluss von Infektionserregern biologische Umänderungen erleidet, welche bestimmten Naturgesetzen folgen, Gesetzen, deren Ergründung uns neue Bahnen der Erkenntnis eröffneten. Diese Forschungsergebnisse bildeten indessen bisher mehr oder weniger die ausschliessliche Domäne des im Laboratorium arbeitenden Theoretikers, während der Praktiker ihnen sogar mit einigem Skeptizismus gegenüber stand.

Vielfach herrschte in den Kreisen der Praktiker Ungewissheit darüber, was ist auf diesem Gebiete nur Theorie, was ist nur Tierexperiment und was findet sich dabei als eigentlich für die Praxis wichtiger Kern, d. h. inwieweit stimmen die experimentellen, hauptsächlich an Tieren gewonnenen Ergebnisse mit den Vorkommnissen an Menschen überein? Hierin ist besonders im Laufe der letzten Jahre eine Wandlung eingetreten. Die experimentelle Therapie beginnt die eigentliche Stätte ihrer Entstehung, das Laboratorium, zu verlassen und die Gültigkeit ihrer Laboratoriumsforschungen auch für das Krankenbett zu beweisen. Damit ist sie auf dem Wege, ein integrierender Bestandteil des ärztlichen Wissens zu werden. Gerade die frühzeitige Erkennung der Infektionskrankheiten, das Alpha und Omega der Therapie und Prophylaxe, ist heute ohne Kenntnis der biologischen Methoden nicht mehr möglich. Wie sehr in dieser Hinsicht Laboratorium und ärztliche Beobachtung aufeinander angewiesen sind, wie wenig jedes einzelne bei Unterschätzung des anderen für sich allein, wie ungemein viel dagegen beide Forschungsrichtungen vereint in dieser Hinsicht leisten können, dafür gibt das vorliegende Werk, das die spezifische Frühdiagnose der Tuberkulose mittelst biologischer Methoden zum Gegenstand hat, ein treffendes Bild. Und dass gerade der Verfasser dieses Werkes, der ja in hervorragendem Masse an diesen Fragen schöpferisch mitgearbeitet hat, es verstand, die richtige Form für eine solche, der Belehrung weiterer ärztlicher Kreise dienende Darstellung des schwierigen Stoffes zu finden, dies geht ohne weiteres aus dem Umstand hervor, dass das Werk in der kurzen Zeit seines Bestehens bereits in der zweiten Auflage erscheint.

So sei der Hoffnung Raum gegeben, dass auch die vorliegende Auflage dazu beitragen wird, eine grosse Anzahl von Tuberkulösen durch frühzeitige Entdeckung ihres Grundleidens der Heilung entgegenzuführen und daneben der modernen biologischen Forschung neue Freunde unter den Ärzten zu gewinnen.

Berlin, Oktober 1908.

A. Wassermann.

Vorwort.

Ich verdanke der Mitarbeit zahlreicher Kollegen sehr wertvolle Anregungen, teils hervorgehend aus Mitteilungen, welche im Anschluss an die erste Auflage an mich gelangten, teils durch Überweisung besonders interessanter Fälle.

Ich wäre auch weiterhin für Beobachtungen und für Mitteilungen aus Kollegenkreisen sehr dankbar, um das Werk immer mehr den Bedürfnissen des Praktikers anpassen zu können.

Berlin, W. Potsdamerstr. 65.

Dr. A. Wolff-Eisner.

Einleitung.

Das grosse Interesse, das die Tuberkulin-Lokalreaktionen, in erster Linie die Kutan- und Konjunktivalreaktion, allgemein gefunden haben, ist der ersten Auflage des vorliegenden Werkes zugute gekommen, so dass schon nach einem halben Jahre die Bearbeitung einer neuen Auflage nötig wurde. In der ersten Auflage wollte ich auf Grund persönlicher Erfahrungen meinen Standpunkt — war es doch, von gelegentlichen Notizen abgesehen, meine erste grössere Publikation in diesen Fragen — klarlegen, und ausserdem die vorhandene, wenig übersichtliche Literatur der Benutzung zugänglich machen. Weiter wollte ich mich gegen eine damals vielfach vorhandene kritiklose Überschätzung der Methode wenden, die sich später einmal auch gegenüber dem Wertvollen, was in der Methode enthalten ist, schädlich erweisen musste.

Heute ist es eher erforderlich, sich umgekehrt gegen eine unberechtigte, nicht immer auf richtigen Voraussetzungen beruhende Kritik zu wenden, um zu verhindern, dass die wertvollen Ergebnisse, welche die Lokalreaktionen bei dem Kampf gegen die Tuberkulose gewähren können, unbenutzt bleiben.

Ich hege die feste Überzeugung, dass auf die Dauer diese Versuche fruchtlos bleiben werden; der aus den Reaktionen für die Bekämpfung der Tuberkulose gezogene Gewinn für den Kampf gegen die Tuberkulose wird ein dauernder bleiben; wenn etwas geeignet ist, diese jetzt auf der Beobachtung von über 4000 Fällen gewonnene Auffassung zu festigen, so ist es die Aufnahme, welche die Methode im Ausland und speziell in Amerika gefunden hat, wovon ich mich bei meiner Reise zum diesjährigen internationalen Tuberkulosekongress überzeugen konnte.

Die Abfassung dieser zweiten Auflage war keine leichte Aufgabe. Die Literatur flutet geradezu unübersehbar, und während von mir alle, auch die unbedeutendsten Publikationen, Berücksichtigung verlangen, hat die Mehrzahl der Autoren nur über „Fälle" berichtet und oft nicht einmal die hauptsächlich in Betracht kommenden Publikationen durchgearbeitet. So wurden oftmals Irrtümer wiederholt, die schon von den verschiedensten Seiten Widerlegung gefunden hatten. Bisweilen finden sich in den Publikationen Angaben, in denen gerade das tatsächliche Gegenteil seiner Ausführungen dem Autor in den Mund gelegt wurde. Ein Beispiel von vielen bietet Nr. 32 der Wien. klin. Wochenschr. 1908.

Es ist eine der Aufgaben dieses Werkes, den auf diesem Gebiet arbeitenden Autoren in bequemer Weise die Kenntnis der erforderlichen Literatur zu ermöglichen.

Änderungen der in der ersten Auflage ausgesprochenen Anschauungen sind in keinem Hauptpunkt nötig geworden. Trotzdem ist das Werk über seinen alten Rahmen hinausgewachsen. Die Darstellung ist vielfach geändert und die ganze Frage der Tuberkuloseimmunität einschliesslich der Tuberkulindiagnostik und Therapie hat in den Rahmen des Werkes hineingezogen werden müssen. In erster Linie bleibt aber auch diesmal das Werk für den klinischen Gebrauch bestimmt, für die Benutzung des praktischen Arztes, der das Bedürfnis fühlt, die verschiedenen diagnostischen Methoden nicht anzuwenden, ohne sich vorher mit dem Wesen derselben vertraut gemacht zu haben.

Zum Schluss ein Wort über die Anordnung des Stoffes in dem vorliegenden Werke. Es wäre möglich gewesen, meine Anschauungen und Versuche über Tuberkelbazillenderivate an die Spitze des theoretischen Teiles zu stellen und aus diesen dann analytisch alle praktisch-diagnostischen und therapeutischen Folgerungen abzuleiten. Es wäre auf diese Weise möglich gewesen, eine jede Wiederholung zu vermeiden. Trotzdem habe ich schliesslich den historisch-genetischen Weg gewählt und den Leser durch die verschiedenen Etappen der Tuberkulintherapie und die vielfach verschlungenen Wege der wechselnden Anschauungen über das Tuberkulin hindurchgeführt. Es sind allerdings so einzelne Wiederholungen unvermeidbar geworden; doch haben vielfach Ärzte mündlich und schriftlich dem Wunsche Ausdruck gegeben, das Verständnis durch möglichst ausgiebige Entwickelung der Zwischensätze einer Beweisführung zu erleichtern, da nichts das Verständnis so erschwere, als solche Weglassungen von Zwischensätzen, die demjenigen, der dauernd mit dem Gegenstand arbeitet, unnötig erscheinen.

Die Kritik hat das Werk fast ausnahmslos in sehr günstiger Weise beurteilt. Von den Besprechungen in den führenden Fach-

blättern finde ich nur eine Ausstellung (von Curschmann), dass die Kochsche Subkutanmethode zu kurz abgehandelt sei; dieser ist im folgenden Werke Genüge geleistet worden, da tatsächlich diese Methode im Rahmen des Werkes die ausführliche Besprechung rechtfertigt, um so mehr, als über die diagnostische Bedeutung der subkutanen Tuberkulinreaktion, speziell im Verhältnis zur Konjunktivalreaktion noch vielfach irrige Anschauungen verbreitet sind. Doch die erste Auflage war bestimmt, gleichzeitig in Brauers Beiträgen zu erscheinen; darum war es seinerzeit nicht möglich gewesen, auf dieses in der betreffenden Zeitschrift so vielfach behandelte Thema einzugehen.

In der jetzt vorliegenden Form gibt das Werk eine Übersicht über den heutigen Stand der Tuberkuloseforschung, für den Praktiker und Theoretiker, Heilstättenarzt und Veterinärmediziner, ja für den Hygieniker und Nationalökonomen, wie es bisher — von der Darstellung der Konjunktival- und Kutanreaktion ganz abgesehen — in ähnlicher Form noch nicht vorhanden war.

Das Werk verdankt der Unterstützung vieler sein Zustandekommen; ich danke den zahlreichen Kollegen, die durch Überweisung von Patienten oder Zuschriften ihr Interesse zu erkennen gegeben haben, vor allem Herrn Prof. Stadelmann, dem Direktor der inneren Abteilung des Krankenhauses Friedrichshain, der an den ersten Untersuchungen sich tatkräftig beteiligt hat und dessen Vortrag im Verein für innere Medizin im Januar 1908 ein Hauptanteil an der Einführung der Methode zukommt. Er hat mir auch weiterhin sein grosses Material in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt, ebenso Herrn Dr. Neumann, Direktor der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Friedrichshain und San.-Rat Dr. Joseph, Geh. San.-Rat Dr. Köppel und Rahmer. Den Herren Assistenten der erstgenannten, vor allem meinen unermüdlichen Mitarbeitern Dr. Teichmann, Mass und Brandenstein sei ebenfalls aufs herzlichste gedankt.

Die Versuche über Tuberkuloseimmunität, welche meine Auffassung des Tuberkulosegifts als Endotoxins, also als körperfremder Eiweisssubstanz sicher stellten, sind mit Unterstützung der Jagorstiftung ausgeführt worden. Dem Kuratorium, an dessen Spitze Herr Oberbürgermeister Kirschner steht, sei auch an dieser Stelle mein ehrerbietigster Dank ausgesprochen.

1. Teil.

Die Methoden der Frühdiagnose der Tuberkulose.

Die klinischen frühdiagnostischen Methoden.

Einleitung. Es kommen hier nur eine Reihe klinischer Untersuchungsmethoden zur Besprechung, die teils neueren Datums sind, teils schon längere Zeit bekannt, aber trotzdem nicht die ihnen für die Frühdiagnose zukommende Beachtung gefunden haben. Im allgemeinen war der Grundsatz für die Auswahl massgebend, dass die Methoden, welche allgemein im klinischen Unterricht und Perkussionskursen gelehrt werden, als bekannt übergangen werden.

Die Mehrzahl der besprochenen Methoden hat die Frühdiagnose der Lungentuberkulose zum Gegenstand, als der häufigsten Manifestation der aktiven Tuberkulose; andere beschäftigen sich mit der oft vorkommenden Komplikation, der Entzündung der serösen Häute, welche nicht selten die Szene einleitet und den ersten Verdacht auf eine tuberkulöse Erkrankung überhaupt und eine Lungenerkrankung im speziellen richtet. Die Feststellung der tuberkulösen Natur eines Exsudates ist daher eine frühdiagnostische Methode κατ' ἐξοχήν und die betreffenden noch zu erwähnenden Arbeiten haben seinerzeit fast das gleiche Interesse erregt, wie heute die Tuberkulin-Lokalreaktionen.

Ich hoffe, dass die morphologische Sputumuntersuchung sich ebenfalls eine Rolle bei der Frühdiagnose erringen wird.

Für die Diagnose der Lymphdrüsentuberkulose stehen klinisch nur wenig diagnostische Hilfsmittel zur Verfügung, soweit sie nicht die der Palpation zugänglichen meist äusseren Lymphdrüsen befällt. Ein Kapitel befasst sich mit den Versuchen, die wichtige Form der Bronchialdrüsentuberkulose der Diagnose zugänglich zu machen. Die Lymphdrüsentuberkulose ist vielleicht die häufigste Form der Tuberkulose überhaupt, da es immer wahrscheinlicher wird, dass jede Lungentuberkulose erst durch das Stadium der Lymphdrüsentuberkulose hindurchgegangen ist, während die grosse Mehrzahl der Lymphdrüsentuberkulosen überhaupt auf die Drüsen beschränkt bleibt. Für die Diagnose der Lymphdrüsentuberkulose haben die Lokalreaktionen eine grosse Bedeutung, da die Mehrzahl der klinisch nicht erkennbaren Tuberkulosen mit Wahrscheinlichkeit auf Drüsentuberkulose zu beziehen ist.

Auf die komplizierten funktionellen Methoden der Diagnose der Nierentuberkulose ist nicht eingegangen worden; ebensowenig auf die

Methoden einzelner Spezialgebiete; nur auf die Diagnose der Hauttuberkulose muss später ausführlich zurückgekommen werden. Bei der Besprechung der Ergebnisse der Lokalreaktionen wird die Gelegenheit benutzt werden, kurz die Fortschritte zu skizzieren, welche die einzelnen Spezialgebiete mit der Anwendung der Tuberkulin-Lokalreaktionen zur Feststellung der Tuberkulose einzelner Organgebiete bisher erzielt haben.

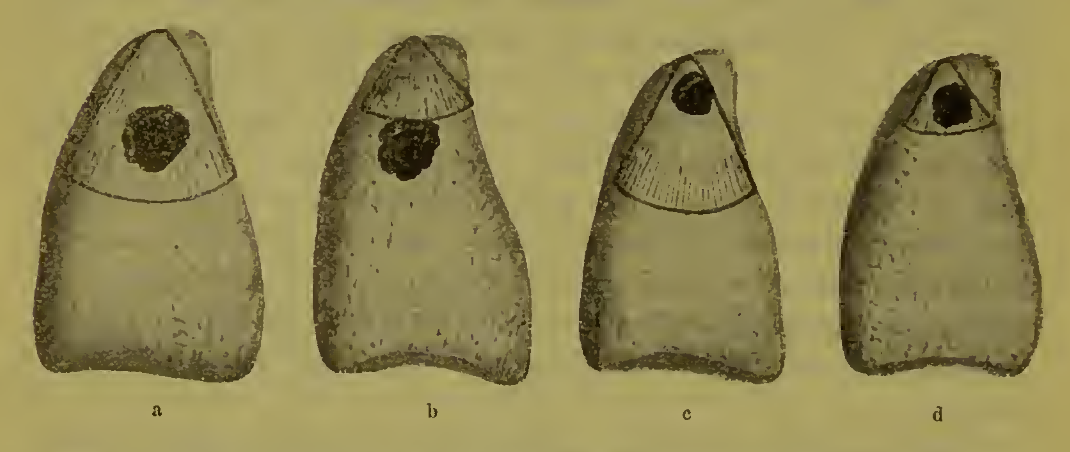
Die Krönigsche Spitzenperkussion.

Schon vor 17 Jahren hat Krönig in einem Aufsatz „Zur Topographie der Lungenspitzen und ihre Perkussion“ (Berl. klin. Wochenschrift 1889, Nr. 37) eine Methode der Spitzenperkussion veröffentlicht, die er als topographische Perkussion der Lungenspitzen bezeichnete. A. Fränkel führte den Ursprung der Methode auf Seitz und vor allem Ziemssen (Leipzig 1883, klin. Vortrag) zurück (Literatur s. b. Goldscheider, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 40), wohl mit Unrecht, denn es hat nach Krönigs erster Veröffentlichung, die alle wesentlichen Punkte der neuen Methode enthielt, noch fast 20jähriger Arbeit bedurft, um den klinischen Wert der Methode zur Geltung zu bringen. Es ist dies das Verdienst Krönigs und der wenigen Autoren, die den klinischen Wert der Methode erkannt hatten.

1902 hat Krönig in der Med. Woche die Veröffentlichung wiederholt und ihr neuerdings (1907) in der Deutschen Klinik eine Monographie gewidmet. Die Methode ist also nicht mehr ganz jung, aber erst in der letzten Zeit findet sie in weiteren Kreisen Anwendung. Zwischen den Krönigschen Publikationen ist nur aus dem Jahre 1898 eine Arbeit von Oestreich „Die Perkussion der Lungenspitzen“ (Zeitschr. f. klin. Med. 1898, Bd. 35) und eine eigene von mir aus dem Jahre 1903 (Deutsche med. Wochenschr. Nr. 6) „Erfahrungen mit der Perkussion der Lungenspitzen nach Krönig“ zu erwähnen. Oestreich hatte an Leichenmaterial die Methode einer experimentellen Prüfung unterworfen und ausserordentlich günstige Resultate erhalten. Er hatte noch kirschgrosse Herde feststellen können, wenn sie nur einigermassen nahe der Oberfläche lagen. Ich selbst empfahl die Krönigsche Methode auf das Wärmste und führte den Begriff des Spitzenisthmus ein, der sich für klinische Verwendung der Methode sehr brauchbar erwiesen hat.

Das Wesentliche der Krönigschen Methode scheint mir in der Beobachtung zu liegen, dass es perkutorisch nicht günstig ist, eine

Lungenspitze nach oben abzugrenzen, sondern dass es vorteilhafter ist, den von der Lungenspitze ausgehenden Schall als Band über den Schultergürtel zu projizieren. Damit fällt die bei allen früheren Perkussionsmethoden festgehaltene obere und mediale Grenze. Aus der Krönigschen Methode geht vor allem hervor, dass es leichter, zweckmässiger und bessere Resultate gebend ist, wenn man bei leichter Perkussion — um durch starke Perkussion nicht die tieferen Lungenspitzen zum Mitschwingen zu bringen — nicht die obere Grenze der Lunge zu bestimmen versucht. Eine solche Bestimmung wäre zweifellos möglich und wird neuerdings von Goldscheider unter Anwendung der Krönigschen leisesten Perkussion versucht, doch scheint mir empfehlenswerter, wenn man nicht den absoluten Stand



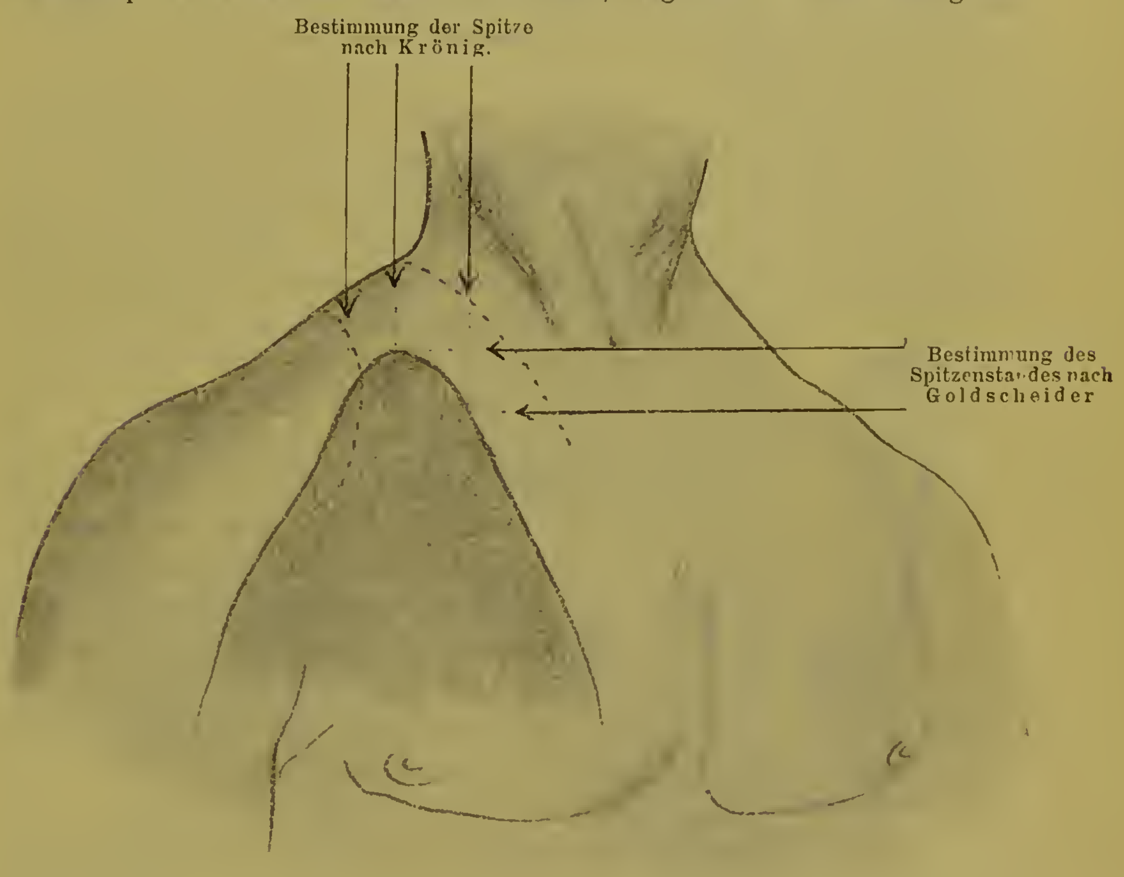
Darstellung der Verhältnisse bei starker und schwacher Perkussion, modifiziert nach Krönig.

a u. b tiefgelegener Herd, nur bei starker Perkussion in den Schallkegel zu bringen und akustisch erkennbar.

c u. d oberflächlich gelegener Spitzenherd; nur bei schwacher Perkussion erkennbar zu machen, da starke Perkussion zu viel gesundes, volltönendes Lungengewebe zum Mitschwingen bringt.

der Spitze festzustellen sucht, sondern den Lungenschall auf die vom Sternocleido, Schlüsselbein und Kukularis umschlossene Halsgegend und hinten auf die Nackengegend projiziert. In ähnlicher Weise wie bei einer Projektionslinse die Lichtstrahlen werden durch diese Projektion die Schallwellen projiziert und die kleinen Verhältnisse der Lungenspitze durch Vergrösserung auf eine grössere Fläche übertragen. Man könnte einwenden, die Bestimmung der oberen Lungengrenze ist eine direkte, die Spitzenperkussion nach Krönigschen Prinzipien nur eine indirekte Methode. Aber dies braucht nicht unter allen Umständen einen Nachteil zu bedeuten. Wie wir häufig die Betrachtung

durch Linsen der direkten Beobachtung mit dem Auge vorziehen, so ist hier ebenfalls wegen der Kleinheit der bei der direkten Untersuchung zur Verfügung stehenden Körperstelle die mit der Projektion auf die geschilderte Fläche verbundene Vergrösserung von wesentlicher, bisweilen von entscheidender Bedeutung. Retraktionen, die bei direkter Spitzenperkussion bei der Bestimmung des oberen Spitzenstandes keine oder nur wenige Millimeter Differenz ausmachen oder überhaupt nicht sicher festzustellen sind, ergeben bei Benutzung der



Die Pfeile bedeuten die Schallrichtung.

Darstellung der Differenz der Spitzenperkussion nach Goldscheider u. Krönig.

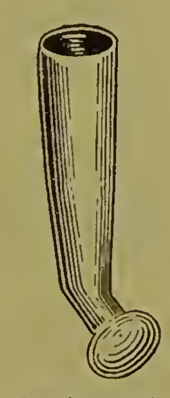
Krönigschen Methode eine deutliche Verschmälerung des Bandes, das sich als Projektion des Lungenschalles von vorn nach hinten über die Schulter zieht.

Der Leser, der beide Methoden kennt, braucht zu diesen Ausführungen keine weiteren Erläuterungen; derjenige, der sie bisher nicht kennt, wird fragen, worin besteht denn eigentlich der Unterschied zwischen Erzeugung der Krönigschen Schallprojektion und der Bestimmung des absoluten Lungenspitzenstandes nach Gold-

scheider? Da man sich zu beiden der leisen Perkussion bedient könne doch zwischen beiden Methoden kein Unterschied sein, und beide Methoden müssten identische Resultate ergeben!

Dieser Einwurf scheint berechtigt, und der tatsächliche Unterschied beider Methoden besteht nur in einer verschiedenen Verwendung der Resonanzverhältnisse, d. h. in dem verschiedenen Mitschwingen der Lungenteile, je nach der Richtung, in welcher die Perkussion ausgeübt wird. Das beistehende Bild zeigt besser, als es lange Beschreibungen können, die Verschiedenheit in der Ausführung der beiden Perkussionsmethoden.

Bei der Goldscheiderschen Methode perkutiert man auf dem Finger am Patienten von oben nach unten, um schliesslich an eine Stelle zu kommen, wo man vollen Lungenschall antrifft. Da die Lungenspitze der Natur der Sache nach am obersten Kegel verjüngt sein muss, bereitet die Feststellung des Grenzpunktes Schwierigkeiten.



Plessimeter [1]) zur Spitzenperkussion.

Bei der Krönigschen Perkussion perkutiert man von rechts nach links (von medial nach lateral), um an eine Stelle zu kommen, wo die Schallwellen auf Lungengewebe treffen. Bei dem durch diese Perkussion bewirkten Auftreffen der Schallwellen wirkt nicht nur der oberste Teil der Spitze als Resonanzboden, sondern, da der Kegel der Lungenspitze sich nach unten verdickt und die Perkussionsschallwellen in einem Winkel von 180°, statt, wie beim vorigen Fall, in einem Winkel von 90° einfallen, der ganze obere Teil der Lunge als Resonator für den Schall und für eventuell vorhandene Schallveränderungen mit.

Die mit der Methode festzustellenden Grenzen werden am feinsten mit dem Tastgefühl wahrgenommen, indem die Teile, wo sich kein Lungengewebe unter dem leise perkutierenden Finger befindet, ein deutliches Resistenzgefühl darbieten. Ebenfalls geben infiltrative Prozesse in den Lungenspitzen, die im Gegensatz zu den retraktiven der Diagnose durch Perkussion Schwierigkeiten bereiten, ein verändertes Widerstandsgefühl für den Tastsinn im Moment des Anschlagens des perkutierenden Fingers. Diese feineren Unterscheidungen können nur durch Anweisung am Krankenbett und durch Übung gelernt werden, die Sicherheit bei der Feststellung des physikalischen Zustandes in den Anfangsstadien der häufigsten Volkskrankheit belohnt die aufgewendete Mühe genügend. Man kann von dieser Methode mit besonderem Recht das sagen, was Benedikt in der Wien. klin. Woch. 1908 zum 100. Geburtstag von Oppolzer ausführte: Er perkutierte mit dem Gefühl und hätte ebenso gute Resultate gehabt, wenn er aub zur Welt gekommen wäre.

1) Durch das Med. Warenhaus A.-G., Berlin NW., Karlstr 31 zu beziehen

Die günstige Gestaltung des Resonanzbodens macht die Perkussionsergebnisse nicht nur dem Tastgefühl, sondern auch dem Ohre vernehmbar. Es ist daher möglich, die Perkussion nach Krönig auch vor einem kleinen Auditorium zu demonstrieren.

Wie man auch zu diesen theoretischen Ausführungen stehen mag, so viel ist sicher, dass man bei Gesunden Schallfelder bei der Krönigschen Perkussion mit Projektion erhält, wie sie die Abbildungen zeigen,



Fig. 1.
Stand der Lungenspitze nach Goldscheider.

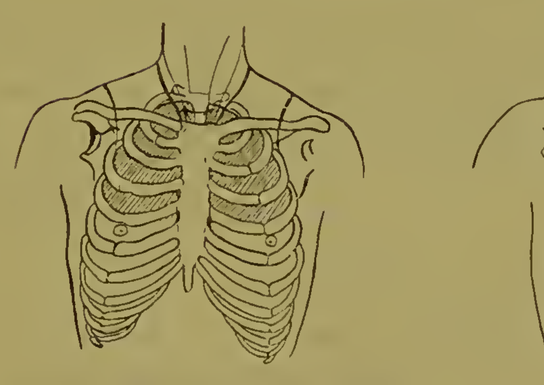


Fig. 2.



Fig. 3.

Ergebnis der Spitzenperkussion nach Krönig beim Gesunden (schematisiert). Die schmalste Stelle (Spitzenisthmus nach Michaelis und Wolff-Eisner) ist beiderseits mindestens 4 cm breit.

bei denen die von mir als Isthmus bezeichnete Stelle mindestens 4 cm breit ist.

Die von Goldscheider ausgebildete Methode der sogenannten Orthoperkussion eignet sich besonders für Herzperkussion und Feststellung der Lungengrenzen etc. ausschliesslich der Spitzen. Für die Spitzendiagnostik ist sie, wie auch Simons, Arch. f. kl. M. Bd. 88, S. 1—3 und H. Curschmann (D. m. W. 1907, Nr. 52), sonst ein

begeisterter Anhänger der Orthoperkussion, ausführen, weniger geeignet.

Zur Ausführung der Perkussion empfiehlt Krönig, mit Finger auf Finger zu perkutieren, und verwirft alle anderen Methoden, weil er auf die Mitwirkung des Palpationsgefühls bei der Spitzenperkussion grossen Wert legt. Man kann jedoch auch sehr gute Resultate erzielen, wenn man mit dem Hammer auf dem Finger perkutiert, wobei das Palpationsgefühl in dem aufliegenden Finger ein sehr gutes ist; die Perkussionsresultate kann man weiter in sehr geeigneter Weise ergänzen, wenn man zur Kontrolle auf das Palpationsgefühl verzichtet und mit einem eigens konstruierten, sehr kleinen, kreisförmigen, abgebogenen Plessimeter diese Resultate kontrolliert, eventuell käme der Ziemssensche Keilplessimeter in Frage.

Die Ausführung der Methode erfordert einige Gewandtheit in der Anwendung der Perkussion, sie ist jedoch nicht schwer zu erlernen. Die Hauptregel, welche allein richtige Ergebnisse garantiert, ist: sorgfältig darauf zu achten, dass man genau parallel zu den in der Zeichnung angegebenen Begrenzungslinien (von Krönig sehr treffend in der erwähnten ersten Arbeit als Richtlinien bezeichnet) perkutiert Legt man den Finger nicht parallel auf, so ist es unvermeidlich, dass ein Teil sich in der Projektion des Lungenschalls, ein anderer Teil des Fingers über luftleeren Geweben befindet, und es ist unvermeidlich, dass durch Mitresonanz der Lunge auch unter den lungenfreien Teilen Lungenschall hervorgerufen wird. Da der Finger eine gewisse Dicke hat, und nicht linienförmig ist, ist die gleiche Erscheinung sogar bei der richtig ausgeführten Spitzenperkussion zu beobachten. Nähere ich mich z. B. bei der Perkussion, wie vorgeschrieben, parallel der Lungengrenze, d. h. der Grenze des durch die Projektion erzeugten Bandes, so wird ein Augenblick kommen, bei dem die Hälfte des Fingers schon auf Lungengewebe ruht, die andere Hälfte noch lungenfreiem Gewebe aufliegt. An diesem Punkte wird man mehr oder weniger vollen Lungenschall bekommen. Die richtige Grenze liegt nun so, dass man auf der einen Seite vollen Lungenschall, auf der anderen vollkommene Dämpfung erhält. Man findet diesen Punkt durch leichtes Verschieben des Fingers. Es gelingt auf diese Weise, die Lungengrenze ausserordentlich exakt zu bestimmen. Die Unterschiede in den Befunden bei wiederholter Untersuchung und zwischen verschiedenen, allerdings geübten Untersuchern betragen für beide Grenzen zusammen nur $^1/_2$ cm, für jede Grenze also nur $^1/_4$ cm, während die als pathologisch zu bewertenden Differenzen 1 cm und mehr ausmachen.

Die am Rücken perkutierbaren Lungenspitzengrenzen sind schwerer festzustellen, weil die Perkussion hier durch dickere Muskelschichten hindurch erfolgt, und krankhafte Veränderungen nach meinen Befunden leichter auf der Vorderseite festzustellen sind; doch legt Krönig auf die Bestimmung der hinteren Grenzen ebensoviel Wert wie auf die der vorderen. Es erscheint ihm die Formation der gesamten durch Perkussion gewonnenen projizierten Lungenspitzenlinien wichtig. Es ist dies naturgemäss ganz richtig, doch ist es nicht ganz leicht, den gewonnenen Eindruck festzuhalten und schriftlich zu fixieren. Wir empfehlen, von der gesamten Formation nur Besonderheiten (verwaschene Grenzen, absolute und relative Schallverkürzungen) zu notieren und dafür den sogenannten Spitzen-Isthmus zu messen. Als Spitzen-Isthmus bezeichnen wir die schmalste Stelle in dem Bande, welches als projizierter Lungenschall über den Schultergürtel hinwegzieht. Diese schmalste Stelle liegt gewöhnlich 3 cm oberhalb der Clavicula. Wir messen diese Stelle in Zentimetern und notieren den Befund in der Krankengeschichte als Breite des Spitzen-Isthmus. Es lässt sich dieses Mass exakt nehmen und gestattet noch nach vielen Jahren beim Einsehen der Krankengeschichte ein Urteil über den Zustand der Spitze.

Die Befunde, die man mit der Krönigschen Methode bei der Untersuchung der Lungenspitzen erhält, sind folgende:

1. Beide Spitzen sind vollkommen gesund.

   Das Band des Lungenschalles ist beiderseits gleich breit und es geht der Lungenschall in scharfer Linie in die Dämpfung über.

2. Eine Spitze zeigt Retraktion.

   Der Spitzenisthmus ist auf einer Seite normal breit, auf der anderen Seite deutlich verschmälert.

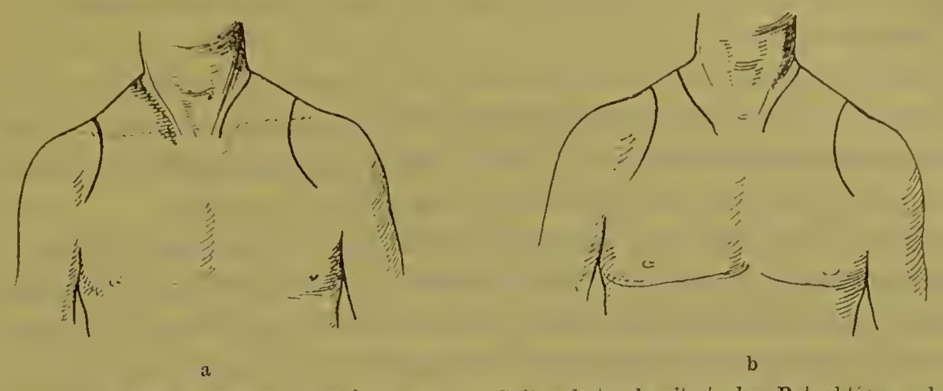
Schwieriger sind Infiltrationen der Spitzen ohne Retraktion zu erkennen. Es geht hier nicht, wie bei Retraktionen an der Grenze, der Lungenschall scharf in gedämpften Schall über, sondern dazwischen liegt eine Zone mit halbem Lungenschall, mit relativem Lungenschall. In diesen Fällen muss man nach Möglichkeit absoluten und relativen Lungenschall unterscheiden, was in der Mehrzahl der Fälle leicht gelingt. Man muss sich nur vergegenwärtigen, dass bei normalen Spitzen der Lungenschall haarscharf in die Dämpfung übergeht, so dass eine verwaschene Spitzendämpfung den begründeten Verdacht auf einen beginnenden infiltrativen Prozess nahelegt.

Die Aufzeichnung derartiger Befunde in kurzer Form für Krankengeschichten geht aus dem folgenden Schema hervor:

Schema zur Registrierung von Spitzenperkussions-Befunden.

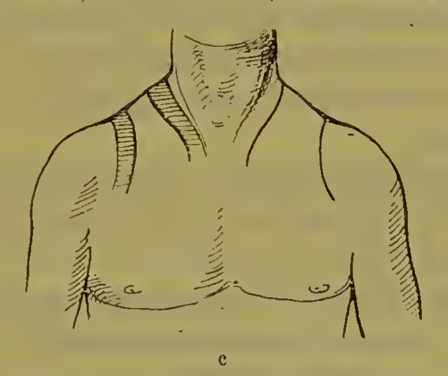
Vorliegender Prozess:	Spitze:	rechte,	linke	Deutung:
Gesunde Spitzen	Absol. Lungenschall relat. ,,	5,0 5,0	5,0 5,0	Spitzenisthmus rechts und links gleich breit. Absoluter und relativer Schall nicht differenzierbar.
Rechtsseitiger Spitzenkatarrh mit starker Retraktion	Absol. Lungenschall relat. ,,	0,0 2,0	5,0 5,0	Linke Spitze normal, rechte Spitze zeigt starke Retraktion.
Rechtsseitiger Spitzenkatarrh mit etwas geringerer Retraktion	Absol. Lungenschall relat. ,,	2,0 2,0	5,0 5,0	Linke Spitze normal, rechte Spitze zeigt Retraktion.
Rechtsseitiger Spitzenkatarrh mit vorwiegend. Infiltration ohne nachweisbare Retraktion	Absol. Lungenschall relat. ,,	3,0 5,0	5,0 5,0	Linke Spitze normal, rechte Spitze zeigt durch Differenz zwischen absoluten und relativen Schall Infiltration an.
Beginnende Infiltration? suspekte rechte Spitze	Absol. Lungenschall relat. ,, Grenzen verwaschen.	5,0 5,0	5,0 5,0	Die verwaschene Grenze begründet den Verdacht auf eine beginnende Infiltration.

Es sei nochmals hervorgehoben, dass mit der Spitzenperkussion die retraktiven Prozesse sehr leicht, die exsudativ-infiltrativen Prozesse ohne Retraktion etwas schwieriger nachzuweisen sind, jedoch immerhin mit dieser Methode leichter, wie mit jeder anderen. Besonders zur Erkennung dieser letzteren Fälle gehört die schon erwähnte Begabung für Klang- und Tastempfindung, ohne welche die feinere Diagnostik mit der Spitzenperkussion nicht möglich ist. Als Erfolge der Methode möchte ich anführen, dass es in einigen Fällen von



a
Beginnende Spitzeninfiltration rechts (verwachsene mediale Grenze).

b
Spitzenkatarrh mit starker Retraktion rechts. (Verschmälerung des absoluten Schalls.)



c
Ein rechtsseitig bestehender Spitzenkatarrh mit Infiltration ohne Retraktion.

Befunde mit Krönigscher Spitzenperkussion bei tuberkulös Erkrankten.

Pleuritis mit Lymphozytenexsudaten möglich war, Affektionen der Spitze festzustellen, während alle übrigen Methoden vor der Entdeckung der lokalen Tuberkulinreaktionen hierbei im Stich gelassen hatten.

Ich möchte noch betonen, dass, so wertvoll die Methode ist, sie ebenfalls keine Universalmethode ist und der Ergänzung durch andere bedarf, z. B. in zwei Fällen, in denen wegen einer Begutachtung eine besonders sorgfältige Untersuchung erforderlich war, hat die Spitzenperkussion keine Resultate ergeben, während sich im Sputum Tuberkelbazillen nachweisen liessen.

Die Goldscheidersche Spitzenperkussion.

Goldscheider akzeptiert jetzt die leise Perkussion, führt aber gegen die Krönigsche Perkussion an, dass bei der Projektion des Schallfeldes auf den äusseren Schultergürtel auch tiefer gelegene Lungenteile ihren Schall projizieren.

Er sucht vorn und hinten den Lungenspitzenstand direkt zu bestimmen, wobei er zwischen den Köpfen des Sterno-cleido mastoideus genau sagittal (von vorn nach hinten) perkutiert. Eine solche direkte Bestimmung des Spitzenstandes ist möglich, wenn auch infolge der

kleinen räumlichen Verhältnisse und der angeführten Resonanzgesetze sehr schwierig ist.

Das Auftreten einer zweiten und viel besprochenen Methode der Spitzenperkussion ist ein erfreuliches Zeichen dafür, dass den lange unbeachtet gebliebenen Krönigschen Grundsätzen der leisen Spitzenperkussion jetzt sich die allgemeine Beachtung zuwendet.

Ein Urteil über den grösseren Wert einer der beiden Methoden wird die Praxis sprechen. Beide werden in der Hand geübter Untersucher gute Resultate ergeben. Die Goldscheidersche Methode mag auf den ersten Blick als die bessere erscheinen, weil sie die anatomischen Verhältnisse der Spitzen reproduziert und ohne weitere Reflexionen eine Ablesung der Resultate gestattet.

Andererseits ist die Krönigsche Methode viel leichter ausführbar und ergibt, wie schon heute feststeht, praktisch durchaus verwertbare Resultate.

cf. auch die Abbildung auf S. 7, welche die Differenz der Spitzenperkussion nach Krönig und Goldscheider darstellt.

Die von Krönig auf Grund der Spitzenperkussion aufgestellten neuen Krankheitstypen.

Der Autor, welcher die Spitzenperkussion am längsten benützt, hat bei ihrer Anwendung am Patienten eigenartige Beobachtungen gemacht, die ihn nach seiner Ansicht berechtigten, 2 neue Krankheitstypen resp. Abweichungen vom Physiologischen aufzustellen.

Die physiologische Heterotopie der Lungenspitze und die Kollapsinduration. Er hat gleich zwei bis dahin ungekannte Prozesse in den Lungen als „physiologische Heterotopie“ und als Kollapsinduration oder Atelektase beschrieben. Der erstere Zustand ist relativ leicht erkennbar. Es liegt die Lungenschallprojektion an anderer Stelle verlagert, das Schallfeld hat jedoch gleiche Ausdehnung, wie beim normalen Individuum. Obwohl meines Wissens von diesem Zustand noch keine Sektionen vorliegen, scheint man das Vorkommen dieses Zustandes ohne Bedenken anerkennen zu können.

Die Diagnose der Kollapsatelektase ist schwieriger, denn bei beginnender Tuberkulose entsteht zuerst durch Verlegung des apikalen Bronchus ebenfalls eine Kollapsatelektase, und der Vorzug der Spitzenperkussion besteht eben gerade darin, dass sie es ermöglicht, diesen Zustand der Spitze ausserordentlich früh festzustellen.

Die Diagnose „nicht tuberkulöse Kollapsatelektase“ wird auf folgenden Symptomenkomplex aufgebaut.

Anamnese: seit längerer Zeit, oft seit der Kindheit behinderte Nasenatmung.

Befund: der typische Gesichtsausdruck der Individuen mit dauernd behinderter Nasenatmung (Adenoiden-Typus). Der Thorax ist gut entwickelt, die eine Spitze (meist die rechte) eingezogen, bleibt bei der Atmung zurück. Perkutorische Dämpfung rechts vorne und hinten oben, Einengung der Schallfelder (Verschmälerung des Spitzenisthmus).

Auskultatorisch ist das Atmungsgeräusch verschärft, bis bronchovesikulär, bisweilen sogar vereinzelte Rasselgeräusche, die unteren Lungenränder besitzen ihre normale respiratorische Verschieblichkeit.

Man findet bei der Spiegeluntersuchung gewöhnlich adenoide Vegetationen, bisweilen noch Hypertrophien der hinteren Enden der unteren Muscheln, ferner Nebenhöhlenerkrankungen, Polypen, Septumdeviationen, Tonsillenhypertrophien (Blümel l. c.)

Das Sputum (in $^1/_3$ der Fälle vorhanden) entstammt den oberen Luftwegen.

Die auf nichttuberkulöser Basis beruhende Kollapsatelektase Krönigs soll sich meist rechts finden und Krönig erklärt dies durch die grössere Weite und stärkere Verzweigung des rechtsseitigen Bronchialbaums. Nach Ausgüssen, die mit Woodschem Metall ausgeführt wurden, enthält die rechte Lunge mehr Bronchien, die linke mehr eigentliches Lungengewebe, und darum soll nach Krönig rechts die Ansaugungskraft grösser sein und mehr Staub usw. in die rechten apikalen Bronchien gelangen, und hier zur Induration führen. Es erscheint dieser Schluss nicht vollkommen eindeutig, denn die Ansaugungskraft ist an das elastische Lungengewebe und nicht an die starren Bronchien gebunden. Die oben gegebene Erklärung ist daher nur zulässig, wenn in der Masse des Lungengewebes und damit in der Ansaugungskraft rechts und links kein Unterschied besteht und nun bei gleicher Ansaugekraft die Staubteile leichter in die weiteren Rohre der rechten Seite hineingeraten.

Krönig bringt das Entstehen des Prozesses mit einer Behinderung der Nasenatmung zusammen; bei der von ihm gegebenen Erklärung spielt diese nur eine indirekte Rolle durch Wegfall des Filtrationsprozesses. Es wäre wünschenswert, wenn von rhinologischer Seite eine Untersuchung darüber angestellt würde, welche Bedeutung die Filtrationsausschaltung ebenfalls für die Entstehung der Tuberkulose hat. Derartige Untersuchungen fehlen meines Wissens bisher.

Gestützt wird die Diagnose durch den schnellen und auffälligen Erfolg der lokalen Therapie.

Blümel l. c. weist mit Recht darauf hin, dass das beschriebene Krankheitsbild mit einer beginnenden Lungentuberkulose manche Ähnlichkeit haben kann und dass die behinderte Nasenatmung eine

geistige Minderwertigkeit bedingt, welche den Kranken wirtschaftlich nicht prosperieren lässt und dass (ganz abgesehen von der von uns erwähnten Ausschaltung der Luftfiltration in der Nase) ein soziales Axiom sei, dass wirtschaftlicher Notstand zur Tuberkulose disponiert.

In den als Kollaps-Atelektase beschriebenen Fällen schliesst Krönig die tuberkulöse Natur der Affektion aus 3 Gründen aus: erstens wegen der klinischen Gesundheit der betreffenden Patienten, zweitens weil der Prozess keine Neigung zur Progredienz zeigt und drittens wegen Freibleibens des Komplementärsinus, d. h. wegen der unbehinderten respiratorischen Verschieblichkeit der unteren Lungengrenzen. Diese Gründe sind für ihn so ausschlaggebend, dass selbst tuberkulöse Herde, die man bei der Sektion in der indurierten Spitze finden würde, und positiver Ausfall der Tuberkulinreaktion seine Anschauungen nicht ändern würden, indem er erklärt, dass in diesen Fällen zufällig nachträglich Tuberkelbazillen in die Induration hineingelangt seien. Wir wollen seine drei Gründe getrennt durchsprechen.

Das Vorhandensein klinischer Gesundheit widerspricht nicht der Möglichkeit, dass die Kollapsinduration tuberkulösen Ursprungs sein kann und vollkommen ausgeheilt ist, wozu der indurative Charakter der betreffenden Affektion beitragen würde. Damit erledigt sich Punkt 2: der geheilte Herd braucht sich natürlich nicht auszubreiten. So bleibt allein Punkt 3. Es ist als erwiesen und diagnostisch wichtig zu betrachten, dass bei aktiven tuberkulösen Prozessen in der Lunge die respiratorische Verschieblichkeit der unteren Lungenränder vermindert ist. Ich stimme mit Krönig vollkommen darin überein, dass dieser Tatsache bei der Untersuchung nicht genug Wichtigkeit beigemessen werden kann; doch bin ich nicht sicher, ob seine Deutung die richtige ist. Er führt die verminderte respiratorische Verschieblichkeit auf eine Verklebung der Pleuro costalis und pulmonalis im sog. Komplementärraum zurück, wohin die Toxine der Tuberkelbazillen von der Spitze hinfliessen sollen und sich dort gewissermassen einige Zeit aufstauen. Diese Erklärung ist nicht als absolut erwiesen anzusehen. Bei der Seltenheit von Sektionen initialer Spitzenkatarrhe liegen ganz vereinzelte pathologisch-anatomische Beobachtungen vor, und bei diesen ist auf das Vorliegen des supponierten Prozesses bisher nicht geachtet worden. Krönig beruft sich zum Beweise nur auf Schmaus, der fast bei allen Phthisikern Verwachsungen der Pleura costalis und pulmonalis gefunden hat (cf. Krönig, Deutsch. Klinik 1907, S. 650).

Es erscheint aber die Annahme möglich, dass Schmaus von Phthisikern im Virchowschen Sinne. d. h. vom dritten Stadium

der Lungentuberkulose, und nicht von initialen Spitzenaffektionen gesprochen hat. Aber angenommen, dass Tuberkelbazillengifte eine solche Verklebung der Pleurablätter herbeiführen können, ist nicht einzusehen, wie ohne komplizierte Hilfshypothesen die Lymphbahn des Lungenherdes statt in die Bronchialdrüsen in die Pleuralymphgefässe führen sollte. Damit dies auch nur partiell geschehen könnte, müsste man an der erkrankten Spitze eine Beteiligung der Pleura annehmen, und eine solche partielle Pleuritis würde an sich eine verminderte respiratorische Verschieblichkeit der Lungen erklären. Ob diese verminderte respiratorische Verschieblichkeit, die ja im Röntgenbilde als sogen. Williamssches Phänomen an den Bewegungen des Zwerchfells ebenfalls erkennbar ist, durch Ruhigstellung der Lunge ein Heilungsbestreben der Natur zur Ermöglichung des Zustandekommens einer Vernarbung bedeutet, wollen wir hier nicht weiter untersuchen, um so mehr, als sich in der Therapie der Spitzenaffektion als Heilbestrebungen die Schonung der Lunge und die Atemgymnastik mit der Erzwingung ausgiebiger Bewegung gegenüberstehen[1]). Wie dem auch sei, nach vollendeter Heilung besteht kein Grund, auch weiterhin die respiratorische Beweglichkeit einzuschränken; auch nach einer leichten, günstig verlaufenden Pleuritis kann die respiratorische Beweglichkeit vollkommen wieder hergestellt werden.

Aber stellen wir uns einmal vollkommen auf den Krönigschen Standpunkt betr. der Entstehung der Verklebungen im Komplementärraum. Er gibt selbst an, dass die Verklebungen des Komplementärraumes nur zustandekommen, wenn Toxine aus dem Lungenherd dorthin gelangen, d. h. also nur dann, wenn die apikalen Lymphbahnen wegbar sind. Bei günstig verlaufenden Fällen, d. h. bei vollkommenem Abschluss des Herdes durch infiltrative Veränderungen, würde auch der Prozess im Komplementärraum nicht entstehen können. Wenn aber irgendwo, ist bei so stark chronisch infiltrativen Prozessen die Verlegung der Lymphbahn und der vollkommene Abschluss des Herdes, so dass kein Gift in den Körper gelangt und Allgemeinerscheinungen macht, anzunehmen. Dann würde auch nach Krönig die respiratorische Verschieblichkeit unbeteiligt bleiben und

[1]) cf. in Brauers Beiträgen die modernen Versuche zur Heilung der Lungentuberkulose durch Erzeugung und längere Erhaltung eines künstlichen Pneumothorax (Lexer, Brauer u. v. a.), die Versuche von Friedrich, durch ausgedehnteste Rippenresektionen kavernöse Phthisen zur Schrumpfung und Heilung oder mindestens zum Stillstand zu bringen. Die Therapie der Herbeiführung eines Ruhezustandes ist nach dem, was man an chirurgischer Tuberkulose (Gelenktuberkulose) sieht, jedenfalls theoretisch besser fundiert, als die Atemgymnastiktherapie.

würde so dieser wichtigste Einwand nicht gegen die tuberkulöse Grundlage der betreffenden Induration sprechen.

Wenn wir uns die ungeheure Häufigkeit tuberkulöser Veränderungen im menschlichen Organismus vorstellen, eine Häufigkeit, die der Kliniker noch immer geneigt ist, zu unterschätzen, und von denen er jetzt durch die lokalen Tuberkulinreaktionen und den Vergleich ihrer Ergebnisse mit den Sektionen ein Bild bekommt, so muss man mit grossem Misstrauen chronisch infiltrative Veränderungen an der Lunge betrachten, wenigstens in bezug auf die Ätiologie. Die neuen Untersuchungen von Ascher (14. internat. Hygiene-Kongr. zu Berlin 1907) über den Zusammenhang der Tuberkulose mit der Rauch- (und Staub-)Entwickelung geben dieser Auffassung eine weitere Stütze. Danach ist unter den Kohlenarbeitern im Ruhrgebiet die Tuberkulosesterblichkeit doppelt so hoch, als unter den gleichalterigen Einwohnern von ganz Preussen. Ebenso in England unter allen Kohlen- und Russarbeitern um ein Mehrfaches höher, als unter Landarbeitern. All dies spricht sehr dafür, dass selbst nichttuberkulöse Infiltrationen eine Disposition für eine tuberkulöse Erkrankung setzen. Das hindert ja nicht, dass die Spitzenperkussion und die Beobachtung der respiratorischen Verschieblichkeit einen ungeheuren Wert besitzt: diese Untersuchungsmethoden zeigen, dass ein solcher Herd zur Ausheilung gekommen ist, was für den Arzt und Patienten zu wissen ja wichtig genug ist. Die Krönigsche Methode hat die beiden neuen Krankheitsbilder der Heterotopie und Kollapsinduration geschaffen. Es werden diese beiden Krankheitsbilder aufrecht erhalten bleiben, obwohl die Kollapsatelektase in den Fachkreisen auf sehr mannigfachen Widerstand gestossen ist, vor allem, weil Sektionen über das Krankheitsbild vollkommen fehlten. Aber selbst Sektionen würden nicht den absoluten Beweis erbringen können, dass bei der Genese dieser Prozesse der Tuberkelbazillus absolut unbeteiligt ist. So äusserte sich Ritter-Edmundsthal im Int. Zentr. f. die Tuberkuloseforschung 1908, S. 352:

„Ref. muss gestehen, dass diese Ausführungen und die eingestreute Krankengeschichte ihm wohl die allbekannte Tatsache vor Augen geführt haben, dass es klinisch harmlose, glatt ausheilende Lungenspitzenerkrankungen gibt. Der Beweis, dass es sich wirklich um nichttuberkulöse, und nicht etwa um latent-tuberkulöse Prozesse gehandelt hat, scheint ihm nicht als erbracht.

Der Beweis für die Richtigkeit der Krönigschen Anschauungen ist nur durch die Lokalreaktionen zu erbringen. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, dass nach Blümel-Clarus (Med. Kl. 1907, Nr. 50) in einer Heilstätte 14 Fälle von Pneumonokoniosen

keine Konjunktivalreaktion zeigten. In der München. med. Wochenschrift 1908 Nr. 30 berichtet Blümel von 85[1]) unter 1700 Patienten, welche irrtümlich in die Görbersdorfer Lungenheilanstalten (Weicker) aufgenommen worden waren, von denen 28 der Krönigschen Kollapsatelektase zuzurechnen waren.

Es sind diese Punkte von Bedeutung, weil sie zunächst zeigen, dass sich Patienten ohne aktive Tuberkulose in den Heilstätten befanden. Für die Genese der Kollapsatelektase würde das Fehlen der Konjunktivalreaktion keine Entscheidung geben und nur bedeuten, dass keine aktive Tuberkulose vorliegt.

Wichtiger ist, dass 5 von den 14 Kranken, die mit Tuberkulin subkutan gespritzt werden konnten, ebenfalls nicht reagierten, was mit Wahrscheinlichkeit auch inaktive Tuberkulose bei den betreffenden Patienten und so auch bei der Genese der Kollapsatelektase auszuschliessen gestattet.

Wir werden vollkommenen Aufschluss über die Natur der Kollapsatelektase erst dann bekommen, wenn jeder auf Kollapsatelektase Verdächtige mit der konjunktivalen und kutanen (resp. subkutanen) Tuberkulinprobe geprüft worden ist. Wenn ein der Norm entsprechender Prozentsatz auch kutan nicht reagiert, wäre die Richtigkeit der Krönigschen Anschauung als erwiesen anzusehen. Blümel teilt in seiner zweiten den Gegenstand behandelnden Arbeit den auffälligen Befund mit, dass alle 28 als Kollapsatelektase diagnostizierten nicht nur konjunktival, sondern auch kutan und subkutan auf Tuberkulin nicht reagiert haben, auffällig darum, weil von 28 klinisch Gesunden auch 28 nicht kutan reagieren und gegen jede Erwartung die Kollapsatelektase auch das Vorhandensein inaktiver Tuberkulose ausschliessen müsste und ein unerklärlicher Gegensatz zu seinen ersten Angaben (s. o.) vorhanden ist.

Aus den vorhergehenden Ausführungen geht hervor, dass die Lokalreaktionen die wertvollste Ergänzung der höchstverfeinerten klinischen Diagnostik sind, ja dass es mit ihrer Hilfe erst — und zwar sehr leicht gelingt — die Realität der vielfach angezweifelten Krönigschen klinischen Beobachtungen zu erweisen. Sie sollen die klinische Untersuchung in keiner Weise verdrängen, im Gegenteil, aber sie sollen die Aufmersamkeit auf die Fälle richten, bei denen die Anwendung aller zur Verfügung stehenden klinischen Methoden angezeigt erscheint. Es ist die klinische Untersuchung um so unentbehrlicher, als die

[1]) Diese 85 Fälle betreffen nach Blümel offenbare Fehldiagnosen, Dämpfungen etc. infolge Skoliosen, Muskelhypertrophien etc. Auf die Frage: Wie viel Fälle nicht aktiver Tuberkulosen sich ausserdem noch unter den 1700 Patienten befanden, geht Blümel nicht ein.

Lokalreaktionen nur eine ätiologische, aber keine topographische Diagnose gestatten. Für die Krönigsche Spitzenperkussion ist gerade die Konjunktivalmethode die gegebene Ergänzung, weil, wie ich mich an 250 mir von Kassen überwiesenen Suspekten und Lungenkranken überzeugt habe, es mit der Spitzenperkussion nicht gelingt, aktive und inaktive Tuberkulose zu unterscheiden.

Ich hatte in der ersten Auflage Gelegenheit genommen, mich gegen die Krönigsche Bezeichnung: bakteriologisch krank im Gegensatz zu klinisch gesund zu wenden. Krönig nennt bakteriologisch krank diejenigen, welche auf Tuberkulin reagiert haben. Nach unseren Anschauungen zeigt die Reaktionsfähigkeit des Körpers auf Tuberkulin an sich keine Krankheit an, sondern nur die Fähigkeit des Körpers, beim Zusammentreffen mit Tuberkelbazillen-Produkten eine Reaktion zu geben, was ebenso einen noch nicht zum Abschluss gebrachten Kampf des Körpers als einen schon siegreich durchgeführten Kampf mit Tuberkelbazillen anzeigen kann, der in einem Körper in Gestalt der Reaktionsfähigkeit die Eigenschaft zurückgelassen haben kann, einer erneuten Infektion mit noch grösseren Chancen auf Erfolg zu widerstehen. Es ist daher nicht angängig eine solche Reaktionsfähigkeit des Körpers unter den Begriff „bakteriologisch krank“ zu subsummieren. Wenn ich aber sehe, wie noch immer (cf. z. B. Röpke) auf den positiven Ausfall der subkutanen Tuberkulininjektion die Diagnose (aktive) Tuberkulose gestellt wird, so kann ich es begreifen, dass ein Kliniker in heller Verzweiflung diese Fälle als bakteriologisch krank, im Gegensatz zu klinisch erkrankt, bezeichnet.

Die Auskultation.

Die Auskultation hat keine weiteren neuen Ergebnisse für die Frühdiagnose gehabt. Auf ihre Wichtigkeit für die Diagnose der Lungentuberkulose zu verweisen, ist bei einem ärztlichen Leserkreis nicht erforderlich; für die Diagnose der Initialform war sie früher entscheidend, bei Anwendung der Spitzenperkussion rangiert sie an zweiter Stelle. Um mit der Auskultation zu erreichen, was mit ihr erreichbar ist, ist es wünschenswert, nach Krönig früh morgens zu auskultieren, nachdem man nach seinem Vorgang durch Anwendung von Morphium eine Sekretretention herbeigeführt hat. In früherer Zeit wurde von Sticker zu ähnlichem Zweck Jodkali empfohlen, das jedoch Albert Fränkel (Lungenkrankheiten) und Krönig in gleicher Weise nicht für empfehlenswert halten.

Diese kurzen in der ersten Auflage sich findenden Ausführungen sind missverstanden worden (cf. Berl. klin. Woch. 1908, Nr. 30), ich gebe deshalb einige Ergänzungen.

Will man auf Grund der klinischen Untersuchung allein eine aktive Tuberkulose diagnostizieren, sind auskultatorische Erscheinungen unerlässlich und zwar recht ausgesprochene, da verlängertes Exspirium, rauhes Atmen[1]), ja selbst Bronchialatmen nichts für eine aktive Tuberkulose beweist. Wartet man aber zur Stellung der Diagnose das Auftreten von kleinblasigem Rasseln ab, so kann meist von einer Frühdiagnose keine Rede mehr sein. Darum habe ich davon gesprochen, dass bei der Diagnose der initialen Tuberkulose nach meiner Ansicht die Spitzenperkussion die erste Stelle einnimmt, wenn ich auch keinen Zweifel gelassen habe, dass die Spitzenperkussion allein die Frage nach dem Vorliegen eines aktiven Prozesses nicht zu entscheiden vermag.

Die Röntgen-Methode in ihrer Verwendung zur Frühdiagnose der Tuberkulose.

Es war von vornherein zu erwarten, dass man versuchen würde, die Röntgen-Methode, die so viele Gebiete der Medizin befruchtet hatte, auch für die innere Medizin und speziell für die Frühdiagnose der Lungentuberkulose zu verwenden. Die Erfolge der Röntgen-Methode in der inneren Medizin sind aus naheliegenden Gründen besonders am Anfang nicht so unbestreitbar zutage getreten wie in der Chirurgie. Die Untersuchung eines durchgebildeten Klinikers ist im allgemeinen beweisender geblieben als die Röntgenaufnahme. So kam es, dass lange Zeit die Röntgen-Methode fast nur zur Bestätigung interner Diagnosen, speziell von Mediastinaltumoren und Aorten-Aneurysmen, verwendet wurden, besonder zu didaktischen Zwecken im akademischen Unterricht zur Demonstration der objektiven Richtigkeit der mit den klinischen Methoden erhobenen Befunde.

Eine Veränderung ist erst eingetreten, als die neue orthodiagraphische Methode es erlaubte, quantitative Messungen mit der Röntgen-Methode zu verbinden. Wir haben somit eine klinische Methode hinzugewonnen, welche es erlaubt, exakte Masse zu geben, und als solche hat sie unbedingt hohen klinischen Wert. Nur sind

---

[1]) cf. Müller. V. Tuberkuloseärztevers. München, 1908. Intern. Zentralbl. f. Tuberk. 1908. S. 444.

„Die Perkussion genügt nie zur Diagnose der (aktiven! Verf.) Tuberkulose, da die Zahl der Fehlerquellen gross ist."

„Bei Infiltrationen pflegt das Exspirium verlängert und rauher zu sein, aber leichte Verschärfungen und Verlängerungen der Exspiration kommen besonders rechts auch bei Gesunden häufig vor". Reines Bronchialatmen findet man nur bei Infiltrationen und Retraktionen (Verf.).

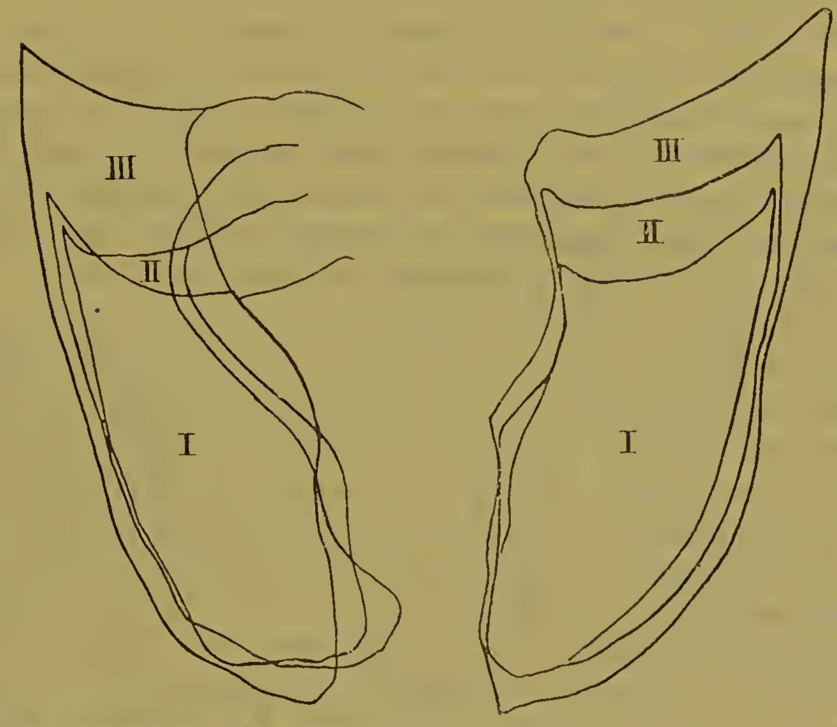
mit der Verfeinerung der Methode die Kosten der Apparatur und die Schwierigkeiten der Untersuchung dermassen gewachsen, dass eine Anwendung als klinische Methode bei allen Patienten wohl ausgeschlossen ist, und dass die Technik dieser Aufnahmen eine Spezialität geworden ist, die sich mit der klinischen Tätigkeit nur in Ausnahmefällen vereinigen lässt.

Kosten und Mühseligkeit, Zeitaufwand und alles andere wären aber kein Grund, die Methode nicht anzuwenden, wenn wir von der Röntgen-Methode wichtige Aufschlüsse in wissenschaftlicher Beziehung oder für den Einzelfall erwarten könnten. In der neuesten Zeit beschäftigt sich eine reiche Literatur mit der Anwendung der verfeinerten Röntgen-Methode zur Diagnose der Bronchial-Drüsen-Tuberkulose und zur Frühdiagnose der Lungentuberkulose. Es soll darum besprochen werden, auf welcher Basis die Anwendung der Röntgenstrahlen zur Frühdiagnose der Tuberkulose beruht.

Das Lungenvolumen. Es lässt sich vor allem mit Hilfe des Röntgenschirms und noch besser mit der Orthodiagraphie nach Moritz die Veränderung des Volumens der gesunden Lunge bei tiefer Atmung feststellen. Wir geben hier nach Francke eine orthodiagraphische Aufnahme wieder, welche ausserordentlich präzise die Ausdehnungskoeffizienten einer gesunden Lunge zeigt. Es wäre wohl möglich, mit der Perkussion sich ein annähernd gleiches Bild von der Ausdehnungsfähigkeit der Lungen mit Ausnahme der Spitzen zu verschaffen (denn selbst mit der Krönigschen Spitzenperkussion ist es nicht möglich, ein direktes Emporrecken der Spitze zu beobachten, wie es nach dieser Zeichnung deutlich zu ersehen ist). Aber jeder Kliniker, der auf Grund der perkutorischen Befunde sich ein Bild von der Vergrösserung der Lunge bei der Atmung zu machen versuchte, wird erstaunt sein, dass bei der Orthodiagraphie es sich ergibt, dass die Fläche der beiden Lungen in der hier aufgenommenen Frontalebene von 134 auf 254 qcm, also um 80% steigt. Von speziellen Massen sei noch angegeben, dass die Lungenspitzen um 1,3 cm höher treten, als sie in der Atempause und nach tiefstem Exspirium stehen. Die innere untere Thoraxweite wächst nur von 22.15 auf 25,6, die Höhe der Lungen dagegen von 12,2 auf 18,52. Die Lungenflächen sinken vom tiefsten Inspirium bis zur Atempause von 254 auf 144 (um 31%), von der Atempause bis zum tiefsten Exspirium auf 138, also nur noch um 14% der ursprünglichen Ausdehnung.

Es mag sich bei dieser Aufnahme eines 15jährigen gesunden Knaben um ganz besonders ausgesprochene Atmungsverschiebungen der Lunge handeln, die in andern Fällen schon durch Alter und

andere physiologische, jedenfalls nicht gerade als pathologisch anzusehende Verhältnisse sehr wesentlich verschoben werden können. Soviel geht aber aus diesen Beobachtungen, denen sich zahllose Analoga anschliessen, hervor, dass die gesunde Lunge in ausserordentlich gleichmässiger und intensiver Weise sich an der Atmung beteiligt, und dass speziell den Spitzen und der Basis ein intensiver Anteil an der Atmung zukommt. Diese Verhältnisse sind neuerdings von klinischer Seite, vielleicht beeinflusst durch diese röntgenologischen Ergebnisse, vielfach in ihrer Wichtigkeit für die Diagnostik, speziell



Skizze der Veränderung des Lungenvolumens bei orthodiagraphischer Aufnahme.
(Nach Francke.)
I im Exspirium.
II in der Atempause.
III im stärksten Inspirium.

von Krönig berücksichtigt worden. Und wenn es auch möglich ist, mit einer vervollkommneten Perkussion diese Verhältnisse des Atmungszustandes der Lunge ebenfalls festzustellen, besteht ein grosses Verdienst der verfeinerten Röntgen-Diagnostik darin, dass sie es möglich macht, die Atmungsverhältnisse der Lunge gewissermassen zahlenmässig zu objektivieren und so der Diskussion zu entreissen, die bei jedem perkutorischen Befund immer wieder einsetzen kann. Abgesehen von der der Perkussion einmal anhaftenden Subjektivität aus dem Grunde, weil trotz Oestreichs Vorgang auch heute noch an der Leiche sehr

selten perkutiert wird, weil ferner die genaue Verifizierung perkutorischer Leichenbefunde unter Umständen noch grosse Schwierigkeiten macht und eventuell die Anlegung von Gefrierdurchschnitten usw. erfordert.

Da schon bei ganz initialen Lungenprozessen der Atmungstypus sehr wesentlich verändert wird, sowohl der Atmungstypus über der Spitze als an der Basis, so sehe ich in der Beobachtung und Fixierung der quantitativen Atmungsverhältnisse eine sehr wichtige Unterstützung der rein klinischen Diagnostik, ihr nicht überlegen, aber sie kontrollierend und ergänzend.

Hierin liegt auch nach meiner Ansicht der Hauptwert der Röntgenuntersuchung zur Feststellung beginnender Lungentuberkulosen — ich spreche hier nicht nur von der klinisch schwer feststellbaren Bronchialdrüsentuberkulose, welche mit der Röntgenuntersuchung wohl leichter und sicherer festgestellt werden kann, als mit der klinischen Untersuchung. Der Diagnostik dieser Erscheinungsform der Tuberkulose werden wir noch einige besondere Ausführungen widmen.

Die röntgenologische Feststellung von Lungenprozessen muss der Natur der Sache nach darauf beruhen, dass die erkrankten Teile den Röntgenstrahlen gegenüber andere Durchlässigkeit zeigen, als die gesunden. Kurz gesagt, man sucht auf dem Durchleuchtungsschirm nach dunklen Flecken. Wenn wir uns nun bei den tuberkulösen Prozessen die hauptsächlich in Betracht kommenden pathologisch-anatomischen Vorgänge vor Augen führen, so kommen im wesentlichen entzündlich-exsudative, infiltrative und zur Schrumpfung führende Veränderungen in Betracht. Es steht nach der Literatur ziemlich einheitlich fest, dass die exsudativen Formen mit der Röntgen-Diagnostik kaum erkannt werden können, so dass nur die infiltrativen Formen überhaupt für die Röntgendiagnostik übrig bleiben und von diesen markieren sich hauptsächlich und deutlich nur diejenigen infiltrativen Prozesse[1]), die in ihrem Verlauf zu Retraktion, Schrumpfung, Verdickung und Narbenbildung geführt haben. Teils aus dem Grunde, weil das Narbengewebe an sich die Strahlen schlechter durchlässt, teils und nicht zum wenigsten infolge der Anhäufung von Kohle-

---

[1]) cf. „Die allerersten Anfänge: Tuberkelknötchen oder diffuse, gelatinöse Infiltration können bis jetzt durch das Röntgenverfahren nicht nachgewiesen werden, (Rieder). Er fügt allerdings hinzu: „Ebensowenig wie durch die übrigen klinischen Untersuchungsmethoden, aber Herde, die nur einigermassen ausgedehnt sind. können genauer Röntgenuntersuchung nicht entgehen. Frische, fortschreitende Herde zeigen schwache, unscharfe, verschwommene Schatten, für ältere mit Schrumpfung und Verkalkung einhergehende Infiltrationsherde sprechen umschriebene sehr dichte Schatten".

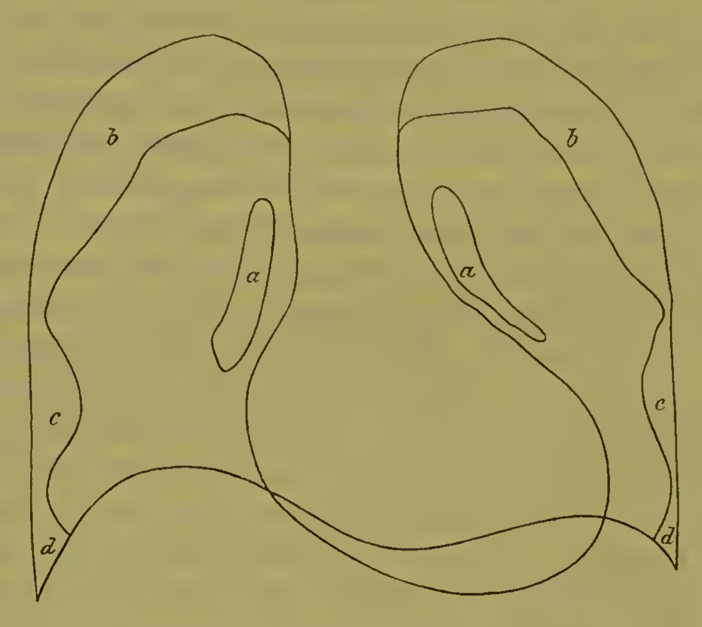
pigment in diesen Narben. Nun kann es keinem Zweifel unterliegen, dass die infiltrativen und speziell die retraktiven Formen der klinischen Diagnostik relativ geringere Schwierigkeiten bereiten und dass solche vor allem bei den Initialformen bestehen, bei denen noch die Infiltration gering und noch keine Retraktion vorhanden ist.

Hiermit sind die sachlichen Schwierigkeiten für die Bewertung von Schatten nicht erschöpft. Nicht weiter verweilen möchte ich bei der sich aufdrängenden Bemerkung, dass auch im Gegensatz zur orthodiagraphischen Methode die Feststellung eines Schattens in dem vor dem Auge unruhig hin und her flirrenden Bilde auf dem Schirm ebenfalls eine rein subjektive Methode ist: kaum weniger als die Perkussion. Die Gestaltung des Brustkorbes bringt es mit sich, dass die ganze Lungenfläche nicht gleichmässig hell erscheint, dass die darüber zum Teil in engen Zwischenräumen vorüberziehenden Rippen sich deutlich auf dem Bild und Schirm markieren, ist selbstverständlich; aber auch abgesehen hiervon ist die Lungenfläche nicht gleichmässig hell, sondern lässt einen Lungenwurzelschatten, einen Mammaschatten, einen bei fetten Individuen auftretenden Schatten im Komplementärraum erkennen, dazu kommen noch drei Schatten, bedingt durch die Krümmung der Brustwand, da die Strahlen nach dem Rande zu durch immer dickere Schichten durchdringen müssen. Diese Schwierigkeiten, die sich in verstärktem Masse bei der Durchleuchtung geltend machen, bringen es mit sich, dass die Durchleuchtung der photographischen Aufnahme am besten nur als orientierende Prozedur vorausgeht. Vierhuff orientiert sich bei der Durchleuchtung über den Zustand des Mittel- und Unterlappens und nimmt dann ein Röntgenogramm der Lungenspitzen nach der auf S. 27 mitgeteilten Technik nach Albers-Schönberg auf.

Ich bilde das schematische Bild nach Francke hier ab, das die erwähnten Schattenverhältnisse ausserordentlich deutlich wiedergibt. Der durch die Krümmung bedingte oberste Teil des Schattens fällt mit der Spitzengegend, auf die es im wesentlichen ankommt, zusammen und macht sich, zudem in dieser Zone noch der Einfluss des Schulterblattes, der Arm- und Schultermuskulatur geltend. Die dicke Umhüllung der Spitzen mit Muskelmassen speziell von hinten bewirken es, dass sich selbst beim Gesunden an den Lungenspitzen eine Verdunkelung auch in den von Rippen- und Schlüsselbeinschatten freien Spitzenlungenfeldern bei Frontalaufnahmen findet.

An dieser an sich von Knochen eingeengten und ziemlich dunklen Partie sind dann von den zu beobachtenden, oft minimalen Helligkeitsdifferenzen noch differential-diagnostisch Verschiedenheiten in der Entwicklung der Muskulatur, mit denen wieder eine verschiedene

Ausbildung der Knochen zusammenhängt, in Betracht zu ziehen. Weiter zu berücksichtigen ist die bei einer grossen Zahl von Menschen vorhandene einseitige Skoliose und die hiermit meist mehr oder weniger in Beziehung stehende differente Lage der die obere Thoraxappertur begrenzenden Knochenteile. Die beiden ersten Rippen liegen oft nahe beeinander und lassen dann nur wenig sagittal einfallende Röntgenstrahlen passieren, während weit auseinander [stehende Rippen die Spitze heller erscheinen lassen, als es dem Zustand der Weichteile selbst entsprechen würde. Dünne und schmale erste Rippe täuscht u. a. einen Hochstand, dicke und breite Rippe einen Tiefstand der Lunge vor.



Schema nacb Francke (l. c.).
a Schatten an der Lungenwurzel,
b obere Schattenzone,
c System der Brustdrüse bei weiblichen Individuen,
d Schatten bei fetten Individuen.

Auch beim Gesunden ist daher meist Lungenfeld auf beiden Seiten in verschiedener Ausdehnung zu sehen; die Röntgenmethode gibt keinen sicheren Aufschluss über den Stand der Spitzen; die Helligkeit der Lungenspitzenfelder wechselt rechts und links auch beim gesunden Menschen (cf. die Tafeln des Atlas von Ziemssen-Rieder, ferner cf. Rieder, Zur Diagnose der chronischen Lungentuberkulose durch das radiologische Verfahren: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, VII, S. 1, Holzknecht, Die röntgenologische Diagnostik der Erkrankungen der Brusteingeweide, Hamburg 1901; Weinberger, Atlas der Radiographie der Brustorgane, Wien 1901

und Grashey, Atlas typischer Röntgenbilder vom normalen Menschen, München, Lehmann 1905, Bild 20).

Zur **orthodiagraphischen** Untersuchung ist ein Vertikal-Orthodiagraph erforderlich. Der zu Untersuchende muss langsam und sehr tief atmen, er muss die Arme nach vorwärts und rückwärts heben, um nach Möglichkeit das umgebende Knochengerüst von den Spitzen zu entfernen. Aus gleicher Ursache muss die Röhre hin und her bewegt werden, um den günstigsten Platz für den Einfall der Strahlen herauszufinden und schliesslich muss der Körper vor der Röhre hin und her bewegt werden, damit die Röhre die Strahlen einmal von der Vorder- und dann von der Rückseite durchsendet. Aus unseren Ausführungen geht wohl hervor, dass alle diese mühevollen Massnahmen nicht immer dem Aufwand an Zeit, Geld und Mühe entsprechen und dass man von der Durchleuchtung der Spitzen für die Frühdiagnose der Lungentuberkulose oft keine Aufschlüsse zu erwarten hat und diese überhaupt nur von ganz besonders Geübten erzielt werden können.

Beachtenswert sind von den neuesten Untersuchungen vor allem die von Adam gemeinsam mit Albers-Schönberg im Krankenhause St. Georg zu Hamburg angestellten Versuche (Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, Bd. X, H. 3, S. 182), bei denen in 70 Fällen Vergleiche zwischen der genauesten klinischen Untersuchung und dem röntgenologischen Befunde angestellt wurden. Neben der Durchleuchtung legen die Autoren besonderes Gewicht auf die Röntgenphotographie. Der Patient liegt in Rückenlage mit dem Kopf auf einem flachen Keilkissen, dessen Rand mit der Schulterhöhe abschneidet. Unter den Nacken wird eine 18×24 Schleussner oder Lumièreplatte gebracht, so dass beide Lungenspitzen gut zur Darstellung gelangen.

Die Durchstrahlung wird ventro-dorsalwärts vorgenommen. Über dem Patienten wird eine Kompressionsblende mit dem Zylinderdurchmesser 13 schräg so eingestellt, dass die Strahlen von vorn unten nach hinten oben gehen. Das Kinn des Patienten ruht auf dem Zylinder der Kompressionsblende, wobei jedoch eine Kompression nicht ausgeübt wird. Bei weichen Röhren, die vorgezogen werden, beträgt die Exposition eine Minute.

Die auf diese Weise hergestellten Röntgenogramme sollen von ausserordentlicher Klarheit sein und wolkige Trübungen in den Spitzenfeldern in Fällen zeigen, in denen die Durchleuchtung allein und die physikalische Untersuchung keine Resultate ergab. Frische katarrhalische Affektionen der Spitze geben auch nach Adam keine Ergebnisse im Röntgenbild, dagegen wäre nach seiner Ansicht das

Verfahren in den Fällen zu gebrauchen, in denen die Erkrankung ohne katarrhalische Erscheinungen längere Zeit in Form eines chronisch infiltrativen Prozesses verläuft. Es sind jedoch nur technisch vollendet gute Röntgenogramme überhaupt verwendbar. (Deutsche med. Woch. 1908, Nr. 20.)

Dies wird anscheinend nicht einmal stets bei Photogrammen beachtet, die man als zur Demonstration geeignet ansieht. Wenigstens schreibt Köhler (Brauers Beiträge, Bd. 8, Heft 1), nachdem er Photographien von Max Wolff-Berlin gesehen, „die im Lichtbild gezeigten Photographien werden den meisten gezeigt haben, dass die Röntgenaufnahmen selbst durchaus keine leichte Sache sind. Die Bilder liessen recht zu wünschen übrig".

Albers-Schönberg bespricht dann weiter an dieser Stelle die zahlreichen Fehlerquellen, die bei der Anwendung der Röntgenmethode zu beachten sind.

Auch sein Urteil kommt im wesentlichen auf unsere obigen Ausführungen hinaus. Wir wollen bloss nochmals hinzufügen, dass nach unserer Ansicht für die infiltrativen Formen eine die Diagnostik unterstützende Methode viel weniger erforderlich ist, als gerade für die katarrhalischen und dass vor allem die Röntgenuntersuchung zwar Infiltrationen und Retraktionen als dunklere Schatten zeigt, aber keinen Anhalt gibt ob aktive oder inaktive Tuberkulose vorliegt. Diese diagnostische Hauptfrage löst die Röntgenographie nicht, wenn nach Schlayer (Deutsche med. Woch. 1908, Nr. 20) bei 85 % Suspekte Veränderungen der Spitzen nachweisbar sind, von denen aber nur zwei Drittel durch aktive Tuberkulose bedingt sind.

Ich habe gerade in diesem Abschnitt die Anschauungen von bedeutenden Röntgenologen zur Stütze herbeigezogen, so dass es mir unverständlich ist, wie in der Berl. klin. Woch. 1908, ein Autor schreiben konnte: Wohl kein Röntgenologe wird sich mit den in diesem Kapitel ausgesprochenen Anschauungen einverstanden erklären.

Um den Stand dieser wichtigen Frage zu skizzieren, führe ich die bedeutendsten neuesten Arbeiten kurz an.

Vierhuff, Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 15, will zentrale Herde, die infolge zu geringer Ausdehnung der Perkussion und Auskultation schwer oder gar nicht zugänglich sind, mit Hilfe der Röntgenmethode aufgefunden haben. Brühl bemerkt in dem Referat im Int. Centr. f. Tuberk., 1907, S. 23, wie mir scheint mit Recht, dass die beigegebenen Bilder kaum als Beweis für die aufgestellten Behauptungen angesehen werden können, doch wäre es möglich, dass die Schuld die Reproduktion trifft. Warburg, Med. Klin. 1907, Nr. 15, Pforringer und Bunz, Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 2, schlagen den Wert der Röntgenuntersuchung hoch an, ersterer hält

eine solche zu einer vollständigen Untersuchung gehörig. Er legt für die Diagnose Wert auf das Williamssche Phänomen, das er allerdings weniger häufig als andere Untersucher gefunden hat. Rieder stellte auf der 5. Tuberkuloseärzteversammlung 1908 in München technisch ausserordentlich vollendete Bilder vor, Sobotta tritt dort warm für die Röntgenuntersuchung ein, während Ranke die Deutung der Bilder für unsicher hält.

Der III. Kongress der deutschen Röntgengesellschaft 1908 zu Berlin beschäftigte sich ebenfalls sehr ausführlich mit dem Thema der Verwendung der Röntgenmethode für die Frühdiagnose der Tuberkulose. Holzknecht führte aus, dass man zur Frühdiagnose der Tuberkulose an die Röntgenmethode nicht zu hohe Anforderungen stellen dürfe.

Besonders beachtenswert sind die Ausführungen von Jamin, Deutsche med. Woch. 1908, Nr. 27, der zeigt, dass die Röntgenuntersuchung besonders in den Fällen etwas zu leisten in der Lage sei, in denen Lungentuberkulose mit Bronchitis und Emphysem kompliziert ist und das massige Sputum, das zum grössten Teil aus nicht tuberkulös erkrankten Partien stammt, den Nachweis der Tuberkelbazillen erschwert, das Emphysem es u. a. unmöglich macht, mittelst Perkussion kleinere Infiltrations herde aufzufinden, während die Infiltrationen auf der Röntgenplatte in gleicher Weise wie ohne diese Komplikationen zum Ausdruck kommen.

Die Diagnostik der Bronchialdrüsentuberkulose.

Die Diagnose der Bronchialtuberkulose bietet, verglichen mit der Diagnose der üblichen Formen der Lungentuberkulose, noch ganz besondere Schwierigkeiten. Seitdem man weiss, dass die Bronchialdrüsentuberkulose eine besonders bei Kindern häufige Erkrankung ist und seitdem neuere Untersuchungen einen genetischen Zusammenhang der Bronchialdrüsentuberkulose mit der Spitzentuberkulose wahrscheinlich gemacht haben, hat sich der Diagnostik der Bronchialdrüsentuberkulose ein grosses Interesse zugewandt. Wenn es sich bestätigt, dass die Bronchialdrüsentuberkulose der Lungentuberkulose häufig vorangeht, würde die Feststellung einer Bronchialdrüsentuberkulose eine speziell frühdiagnostische Methode werden. Eigene Tierversuche mit Spontaninfektion von Meerschweinchen durch Aufenthalt in von Phthisikern bewohnten Räumen sprechen für die Richtigkeit der Annahme, dass die Drüsentuberkulose, spez. die Bronchialdrüsentuberkulose der Lungentuberkulose, genetisch vorangeht und rechtfertigt eine relativ ausführliche Besprechung der diagnostischen Behelfe, deren Erweiterung sich bei der auf das Krankheitsbild ge-

richteten Aufmerksamkeit wohl bald vollziehen wird. Zurzeit wird eine am Lebenden gestellte klinische Diagnose auf Bronchialdrüsentuberkulose noch sehr angestaunt, cf. Fränkel, Lungenkrankheiten, S. 774, z. B. erklärt: Die Symptome der Bronchialtuberkulose sind unsichere und selbst die nicht ganz zuverlässigen werden oft genug vermisst. Doch muss man erklären, dass eine Diagnose nicht unmöglich und bei darauf gerichteter Aufmerksamkeit sogar in einer Anzahl von Fällen relativ leicht zu stellen ist.

Die Besprechung der Diagnose der Bronchialdrüsentuberkulose wird am besten im Anschluss an die Röntgenuntersuchung vorgenommen, weil diese Methode bei der Diagnostik der Bronchialdrüsentuberkulose unstreitig die grössten Dienste zu leisten in der Lage ist.

Das vordere Mediastinum liegt, wie wir aus Röntgenbildern von Mediastinaltumoren und Aneurysmen der Aorta ascendens wissen, trotz der vorgelagerten Sternalplatte für die Röntgenstrahlen so offen da, dass die Röntgendiagnose meist auf keine Schwierigkeiten stösst. Eine speziell auf die Tumoren des Mediastinums gerichtete Aufmerksamkeit hat mich an dem Material der Berliner Universitätspoliklinik und des Universitätsarmenbezirks erkennen lassen, dass Mediastinaltumoren eine relativ häufige und klinisch verhältnismässig leicht erkennbare Krankheit darstellen. Die Richtigkeit der klinischen Diagnose wurde stets durch Röntgenaufnahme im Universitäts-Röntgeninstitut (Prof. Grunmach) kontrolliert.

Ich erwähne an dieser Stelle die Mediastinaltumoren, weil diese nnd die tuberkulösen Bronchialdrüsen gleiche physikalische Erscheinungen machen müssen, beruhend auf der von ihnen beiden gemeinsam gesetzten Raumverengung. Die Erscheinungen beeinflussen die hier in das grosse Reservoir einmündenden Venen, drücken auf die Bronchien und verdrängen eventuell die Lungen. Die Folge davon sind Erscheinungen, die der physikalischen Untersuchung zugänglich, eine relativ leichte Diagnose aber nur auf raumeinengende Prozesse gestatten.

Nach Stürtz (Metz, 4. Versammlung der Tuberkulose-Ärzte, 24. und 25. Mai 1907) ist die Bronchialdrüsen-Tuberkulose überaus häufig; die geschwollenen Drüsen sind im Röntgenbild gut sichtbar [1].

[1] A. Fränkol l. c. (S. 775) führt schon an, dass nach Kelsch, Bouchard und Claude, Rosenfeld vergrösserte Bronchial- und Mediastinaldrüsen sich als runde dunkle Flecken in der Höhe der oberen Brustwirbelsäule neben dieser, speziell auf der rechten Seite bemerkbar machen; auf der linken Seite verhindert der Herzschatten die Wahrnehmung. Doch macht auch Fränkel schon gleich darauf aufmerksam, dass umschriebene Verdichtungen des Lungenparenchyms gleiche Bilder geben können.

daneben sieht man noch Streifen als Abbild von Strängen, die zur Lunge und besonders häufig zur Lungenspitze ziehen. Auf diese Weise soll von einer Bronchialdrüsen-Tuberkulose ausgehend eine Spitzentuberkulose (resp. Lungentuberkulose) zustande kommen[1]. Auf Grund von Röntgenbildern wird diese Angabe in der sich anschliessenden Diskussion von M. Wolff, auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde von Benda gestützt, von letzterem wenigstens insoweit, dass die Lungentuberkulose bei Kindern häufiger von den Bronchialdrüsen auf die Lungen übergreift als umgekehrt, wie dies von einzelnen Rednern in der Diskussion behauptet worden war. Auf dem III. Kongress der Deutsch. Röntg.-Ges. 1908 zu Berlin wiederholt Stürtz seine Ausführungen, denen Holzknecht zustimmt, während Cowl Vergrösserung der Hilusdrüsen auch bei nicht tuberkulösen Lungenerkrankungen gefunden haben will.

In diesen kurzen Ausführungen sind die Ergebnisse der einen diagnostischen Methode, des Röntgenogramms, schon enthalten. Nun kann man aber nicht jedes Kind einer Röntgenuntersuchung unterziehen, sondern man muss für diese Untersuchung einen Anlass haben, und darum sind trotz der grossartigsten Erfolge der Röntgendurchleuchtung und des Röntgenogramms die physikalischen Befunde nicht zu unterschätzen, besonders da diese für sich allein in einer grossen Zahl von Fällen eine sichere Diagnose gestatten. Zur Anwendung sämtlicher zur Verfügung stehenden Methoden wird man sich vor allem **dann** veranlasst sehen, wenn die neuen diagnostischen Tuberkulinreaktionen (Lokalreaktionen) einen tuberkulösen Herd im Körper anzeigen, dessen Sitz bei der üblichen klinischen Untersuchung bisher unentdeckt geblieben ist.

Die beifolgenden Röntgenogramme von Kyritz, die nach meiner Ansicht das Beste darstellen, was bisher in dieser Richtung publiziert worden ist, geben ein Bild davon, was die Röntgenaufnahme unter Umständen für die Diagnose der Bronchialdrüsentuberkulose zu leisten vermag. (Tafel 1.)

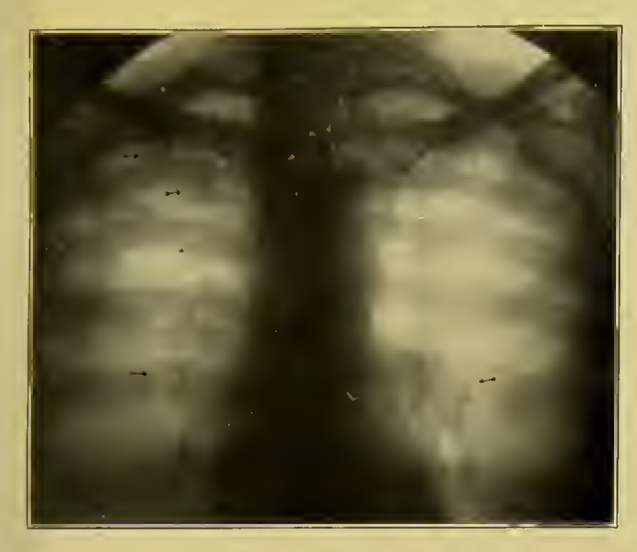
Die oben erwähnten Verdrängungserscheinungen werden bedingt durch einen Druck der Bronchialdrüsen auf das venöse Zentrum und auf den Haupt-Bronchus. Es wird dann u. a. noch zu einer Verdrängung der Lunge selbst kommen, verursacht durch fremden Inhalt im Mediastinum. Diese Gleichheit bringt es mit sich, dass fast die gleichen physikalischen Erscheinungen beim Aortenaneurysma, beim

[1]) A. Fränkel weist darauf hin, dass gerade wegen der Häufigkeit der Bronchialtuberkulose bei Kindern die Lungentuberkulose häufig nicht in der Spitze, sondern in den Mittelteilen der Lunge beginnt.

Mediastinaltumor benigner und maligner Natur, bei pseudoleukämischen Tumoren und bei Bronchialdrüsen-Tuberkulose auftreten.

Der Druck des Tumors und der geschwollenen Drüsen auf die Venen bewirkt eine Stauung in den zufliessenden Venen, neben den dem Auge nicht sichtbaren tiefen, auch in den in der Hautoberfläche verlaufenden, speziell der Mammaria. Die Venenschwellung an der äusseren Haut, speziell der äusseren Brustvenen, ist eines der wichtigsten und sichersten Zeichen einer vom Mediastinum ausgehenden Stauung. Man unterschätze dieses so harmlos aussehende Symptom nicht; die Einflussverhältnisse sind im Mediastinum unter normalen Verhältnissen so günstig und eine zeitweise Behinderung des Venenabflusses bei der Atmung usw. wird durch den knöchernen Thorax so sicher verhindert, dass eine hier bemerkbare Stauung mit grösster Wahrscheinlichkeit auf eine im Mediastinum auf die Venen einwirkende Kompression hindeuten. Sirakoff (Zeitschrift für Tuberkulose Bd. XI, Heft 5) hat darauf aufmerksam gemacht, dass bei zarter Haut, also speziell bei Kindern, bei Bronchialdrüsen-Tuberkulose eine leichte Stauung der Temporalvenen zu beobachten ist, die sich in stärkerer Füllung derselben (einseitig oder beiderseitig) oder in Schlängelung der Venen äussert. Er will aus diesem Befund den Schluss auf eine bei den betreffenden Personen bestehende Bronchialdrüsen-Tuberkulose ziehen und aus der beteiligten Seite sogar den Sitz der erkrankten Drüsen erschliessen. Um letztere Behauptung zu ergründen, wären wohl einige Sektionen erforderlich über welche er anscheinend nicht verfügt. Obwohl auch der sonst beigebrachte Beweis nicht gerade schlüssig ist (er hat einmal an den Schulkindern, die ihm durch ihre Temporal-Venen aufgefallen waren, eine Untersuchung angestellt, und hat sie dann zum Teil mit Spitzenaffektionen (!), zum Teil hereditär (!) belastet gefunden) und diese Befunde auch nicht ausreichen, um das Vorhandensein von Bronchialdrüsen-Tuberkulose zu beweisen, so halte ich doch seine Angabe für beachtenswert. Ich glaube jedoch, dass den Verhältnissen der Venen des Thorax und des Halses auch bei der Bronchialdrüsen-Tuberkulose eine grosse Bedeutung zukommt, wie sie Krönig und Naumann hervorgehoben haben, eine grössere jedenfalls als dem Verhalten der Temporalvenen. — Die Beobachtung der Temporalvenen hätte nur den Vorzug, dass eine Erweiterung der Venen an jedem Kinde ohne weitere Untersuchung festzustellen ist, ein Vorzug, der jedoch nur für spezielle Verhältnisse in Betracht kommt.

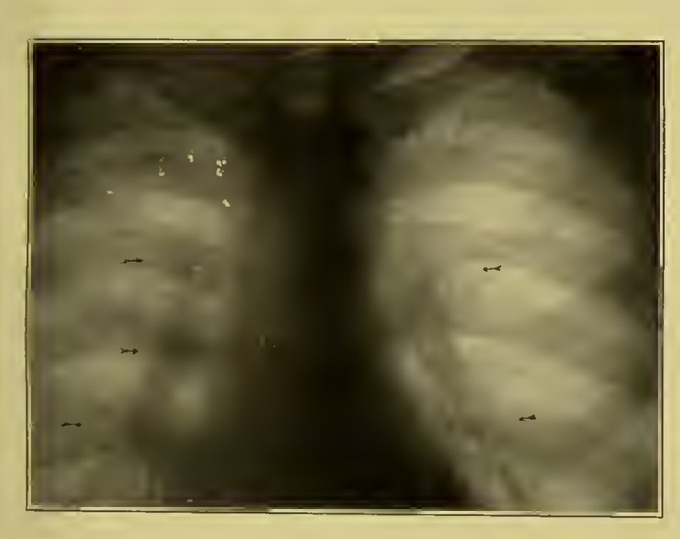
Wenn so dem Druck auf die Venen eine grosse Bedeutung zukommt, so eine noch grössere dem Druck auf den Bronchus: die grösste, wenn sich Venendruckerscheinungen mit Bronchus-



Nr. 1. Elisabeth M.



Nr. 2. Minna S.



Nr 3. Johannes B.



Nr. 4. Elisabeth H.



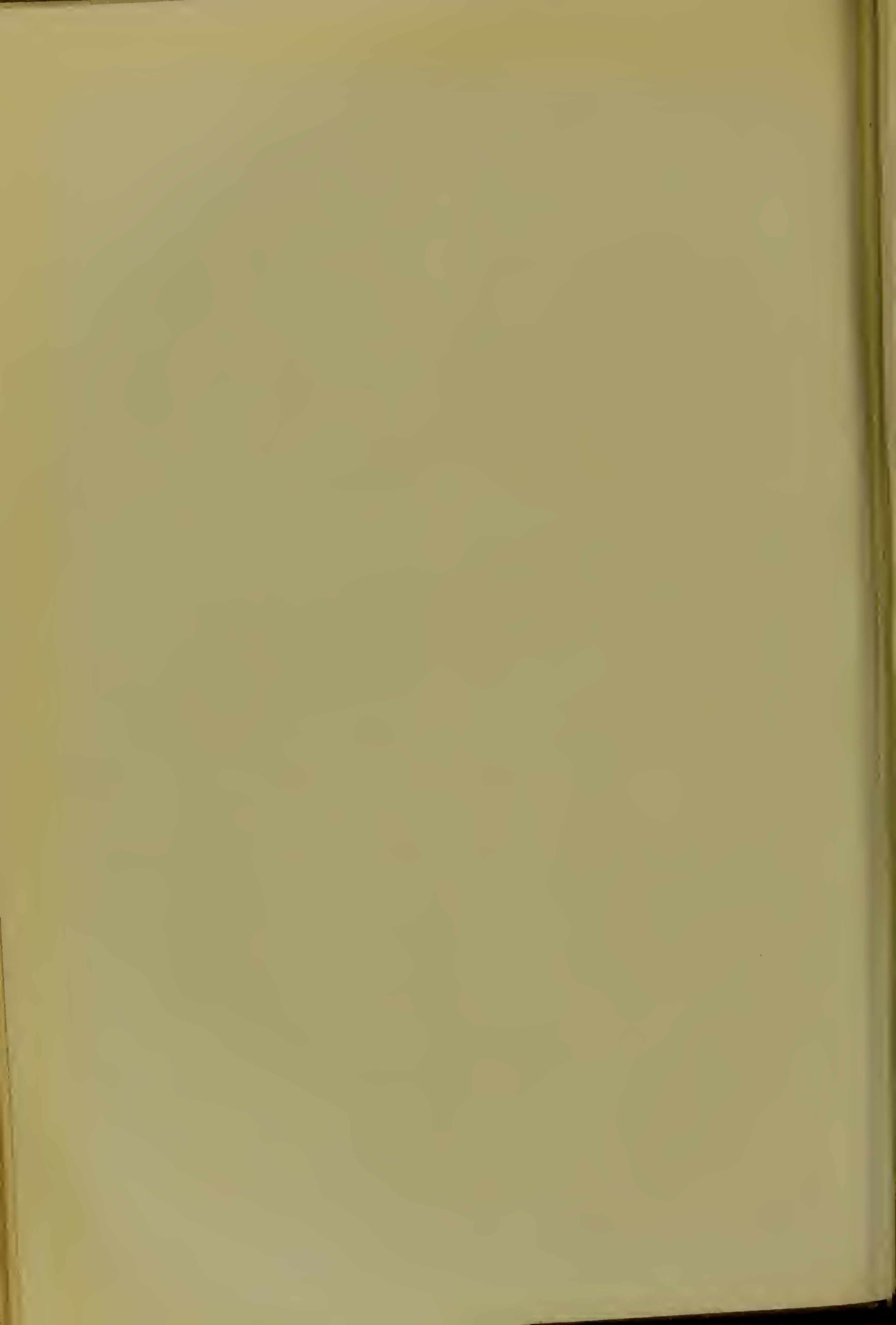
Nr. 5. August W.



Nr. 6. Anna F.

nach Kyritz (Brauers Beiträge Bd. X).

Die Pfeile weisen auf die Schatten hin.



druckerscheinungen kombinieren. Von vornherein sollte man annehmen, dass bei der Grösse der an dieser Stelle in Betracht kommenden Bronchien nur sehr konsistente und umfangreiche Tumoren Druckerscheinungen auf den durch starken Knorpel gestützten Bronchus auszuüben vermöchten. Wie man sich leicht überzeugen kann, ist dies offenbar nicht der Fall. Die speziell von d'Espine in Genf (Tuberculosis VI, 1907, Nr. 5) beschriebene Bronchophonie, eine Veränderung des Stimmfremitus bei der Auskultation, von den Franzosen „Chuchotement" genannt, lässt als Erklärung nur einen Druck auf den Bronchus zu. Die gleiche Erscheinung tritt hervor, wenn man über der Spitze auskultierend leise und dabei doch möglichst zischend gesprochen 1, 2, 3 oder 33 zählen oder ähnliche Worte sprechen lässt.

Von dem Zustandekommen des Bronchialatmens wissen wir bisher wenig, eigentlich nur soviel, dass es dann in Erscheinung tritt, wenn — meist bei Infiltrationen tuberkulöser oder pneumonischer, häufiger bei solchen tuberkulöser Natur — in grösseren oder kleineren Bezirken der vesikuläre normale Atemtypus ausgeschaltet wird. Da man bei der normalen Atmung neben dem vesikulären schlürfenden Atmungsgeräusch ein bronchiales Atmen nicht hört, wird man zu der Annahme gezwungen, dass das bronchiale Atemgeräusch, wie es beim Durchstreifen der Luft durch die Bronchien normalerweise vorhanden sein müsste, beim Eintreten in die Lungenbläschen aufgeschluckt oder übertönt wird[1]). Es würde so gar keine Infiltration

[1]) Auf diese Weise wird es verständlich, dass man mit Erfolg Bronchialatmen und Bronchophonie für die Diagnose von Spitzeninfiltrationen verwendet. Die Bronchophonie ist nur eine andere Anwendung der Erscheinung des Bronchialatmens: beim Bronchialatmen hört man den Ton, den das Eindringen der Luft in dem starren bronchialen Röhrensystem erzeugt, ungemildert durch das Aufschlucken des Tons in den Lungenbläschen, bei der Bronchophonie hört man das Mitschwingen des im Kehlkopf erzeugten Tons in dem starren Röhrensystem der Bronchien, ebenfalls nicht gemildert infolge des Fehlens der Lungenbläschen im infiltrierten Bezirk. Die Besonderheiten der Ausführung beruhen nur darin, dass man durch das leise Sprechen die Tonbildung an den Stimmbändern selbst zustande bringt, unter Ausschaltung der Resonanzwirkung von Mund und Nase.

Schwer erklärbar bleibt das Auftreten der gleichen Erscheinungen bei Bronchialdrüsentuberkulose; es ist schwer einzusehen, wie der Druck auf den Bronchus ausser Bronchialatmen über dem Sternum ohne gleichzeitige Infiltration von Lungenteilen Bronchophonie hervorrufen soll oder auch nur hervorrufen kann.

Gegenüber der Überschätzung von klinischen Befunden in ätiologischer Beziehung ist hervorzuheben, dass diese Erscheinungen (Bronchialatmen und Bronchophonie) weder die Ätiologie der Erkrankung anzeigen, noch einen Schluss über den augenblicklichen Zustand der betreffenden Lungenpartie zulassen, da abgelaufene retraktive Prozesse am klinisch Gesunden dieselben Er-

zum Zustandekommen des bronchialen Atmungsgeräusches, wie man es klinisch infolge der meist aus der Bronchialatmung gezogenen Schlussfolgerungen annimmt, erforderlich sein, sondern nur eine Beiseiteschiebung und Kompression von Lungengewebe. Das häufige Vorkommen von Bronchialatmen bei Lungentumoren und besonders das häufig zu beobachtende Bronchialatmen bei pleuritischem Exsudat ohne Erkrankung des Lungenparenchyms ist **nur** auf diese Weise zu erklären. Letztere Tatsache wird häufig unerwähnt gelassen, vielleicht aus dem Grunde, weil die übliche Erklärung des Bronchialatmens mit dem Vorhandensein desselben bei Pleuraergüssen nicht übereinstimmt.

Ganz konstant ist nun das Vorkommen von Bronchialatmen bei den Tumoren des vorderen Mediastinums und zwar eines Bronchialatmens von häufig fast amphorischem Charakter. Es lässt sich für dieses amphorische Atmen keine andere Erklärung finden als ein Druck des Tumors auf den Bronchus und eine Beiseitedrängung der gewöhnlich über dem Bronchus an dieser Stelle herüberragenden medialen Lungenränder. Das eigentlich Auffällige ist nun nicht, dass man an dieser Stelle unter den pathologischen Verhältnissen Bronchialatmen hört, sondern eigentlich die Tatsache, dass man in der Norm an dieser Stelle, wo der Hauptbronchus so nahe der Brustwand liegt, reines vesikuläres Atmen findet. Es ist bei den akustischen Phänomen an dieser Stelle durchaus die Annahme berechtigt, dass das feine Vesikuläratmen der darüberliegenden Lungenränder das an sich viel lautere Bronchialatmen übertönt, da von ihm überhaupt nichts mehr wahrzunehmen ist.

Der Befund von Bronchialatmen überm Sternum, speziell an der Grenze zwischen Corpus und Manubrium sterni ist bei Mediastinaltumoren fast absolut konstant und von grösster diagnostischer Wichtigkeit. Obwohl Senator bei jeder sich bietenden Gelegenheit Veranlassung nimmt, auf dieses Symptom hinzuweisen, ist es doch noch fast völlig unbekannt geblieben.

Ich habe hier die Gelegenheit benutzt, auf diese Symptome hinzuweisen, nicht nur darum, weil die Diagnose der Mediastinaltumoren mit der Frühdiagnose der Lungenkrankheiten zusammenhängt und

scheinungen erzeugen müssen, wie akute. Darum beweist meines Erachtens Bronchialatmen nichts für aktive Tuberkulose, wenn man nicht folgende indirekte Schlussfolgerung machen will: Bronchialatmen beweist, dass die Infiltration einen nicht ganz kleinen Bezirk befallen hat. Erfahrungsgemäss heilt eine derartige Tuberkulose selten aus und darum ist aus Bronchialatmen das Vorhandensein aktiver Tuberkulose zu erschliessen. Es ist klar, dass dieser Schluss unter Umständen falsch sein kann.

häufig differential-diagnostische Überlegungen erfordert, sondern weil infolge der gleichen physikalischen Verhältnisse die Bronchialdrüsen-Tuberkulose dieselben oder ähnliche Erscheinungen aufweisen muss. Ich persönlich hatte nur relativ kurze Zeit ein grösseres Kindermaterial zur Verfügung an der kgl. Univ.-Poliklinik zu Berlin und möchte aber diejenigen, welche dauernd über ein grösseres Material verfügen, bitten, diese diagnostischen Untersuchungen anzustellen und ganz speziell in den Fällen, bei denen die Diagnose der Bronchialdrüsen-Tuberkulose durch Röntgenbilder sichergestellt ist, zu untersuchen, wie oft sich die verschiedenen hier erwähnten Symptom-Komplexe der venösen Stauung, der Bronchophonie und des Bronchialatmens überm Sternum finden, besonders bei solchen, bei denen die Tuberkulindiagnose das Vorhandensein eines Herdes anzeigt, ohne dass es mit den anderen klinischen Methoden gelungen wäre, den Herd zu lokalisieren.

Thermometrie.

Es sollen nicht lange Ausführungen über die Thermometrie gemacht werden, um nicht den Titel einer Arbeit, den Gidionsen gewählt (Brauers Beiträge: Bd. 4, S. 2), „Über Fiebermessungen und kein Ende“), von neuem berechtigt erscheinen zu lassen. Doch darf man in einem Werk über die Frühdiagnose der Tuberkulose die Thermometrie nicht ohne Besprechung lassen: es scheint sicher, dass der tuberkulös infizierte Organismus eine besondere Labilität der Temperatureinstellung aufweist und bei relativ sehr geringem Anlass schon Temperatursteigerungen zeigt. Wenn diese Steigerungen auch häufig abends eintreten, so sind sie doch an keine Zeit gebunden, und man muss daher in solchen Fällen eine zweistündige Temperaturmessung durchführen (vgl. Turban, Hess, Cornet, Penzoldt, Hochstetter, Bürgelin, Krönig u. a. mehr).

Es besteht eine weitverbreitete Abneigung gegen eine zweistündige Messung. Man glaubt, dies dem überlasteten Personal nicht zumuten zu dürfen. Tatsächlich ist die hierdurch bedingte Arbeit nicht so gross, dass man nicht verpflichtet wäre, bei einer so folgenschweren und wichtigen Diagnose diese Arbeit auf sich zu nehmen. Die Ursache zu dieser Abneigung liegt in einer technischen Rückständigkeit unserer Thermometer, die, trotzdem sie als Minutenthermometer ausgegeben werden, oft 10 Minuten und noch mehr für eine exakte Messung erfordern, und für Ärzte, Pflegepersonal und Kranke eine Qual bedeuten.

Ich habe mich überzeugt, daß amerikanische Thermometer den in Deutschland fabrizierten unbedingt technisch überlegen sind. Der

Grund liegt darin, dass bei den amerikanischen Thermometern aus guten Fabriken die Quecksilbermasse im Reservoir sehr klein ist und nur sehr wenig Zeit zu ihrer Erwärmung notwendig ist. Da auch das aufsteigende Rohr, eben infolge dieser geringen Menge Quecksilbers, nur sehr geringe Dimensionen hat, wird der Temperaturstand nicht direkt abgelesen, sondern durch ein Prisma betrachtet, das den Quecksilberstand vergrössert. Das Prisma ist im Thermometer selbst enthalten, indem die Vorderkante prismatisch geschliffen ist. Es macht das Ablesen dieser Thermometer anfangs etwas Schwierigkeiten, doch wird das Ablesen selbst von Laien bald gelernt und gestaltet sich dann leichter als bei den deutschen Thermometern. Ebenso lassen sie sich leichter herunterschlagen. Diese guten Thermometer, die tatsächlich in $^3/_4$—1 Minute eine absolut exakte Temperaturmessung gestatten, sind z. Z. leider in Deutschland überhaupt nicht zu beschaffen; es ist mit ihnen möglich, ohne Zeitverlust bei jedem Patienten auch in Sprechstunde und Poliklinik die Temperatur zu bestimmen.

Diese schon in der ersten Auflage ausgesprochene Anschauung über die in Deutschland gebräuchlichen Thermometer hat vielfach keinen Glauben gefunden. Für die Richtigkeit des Behaupteten ist ein einwandsfreier Zeuge erstanden, indem die physikalisch-technische Reichsanstalt der Ärztekammer Berlin-Brandenburg mitteilte, dass von den sogenannten „Minutenthermometern“ in der Achselhöhle keins unter 3 Minuten, viele aber erst nach 10—15 Minuten die richtige Temperatur zeigen.

Die Zentrale für ärztlichen und Hospital-Bedarf, Berlin, Karlstr. 36, hat mir Prisma-Thermometer für Krankenhaus- und Heilstätten-Bedarf vorgelegt, das bei billigem Preise zu Mk. 1,50 und Mk. 2.— allen berechtigten Ansprüchen Genüge leistet.

Ort der Messung. Der geeignetste Ort für die Temperaturmessung ist der After. Die unsichersten Resultate gibt die Achselmessung, die auch am ehesten durch Reiben des Thermometers eine Fälschung gestattet. In Fällen, in denen auf kleine Temperaturdifferenzen wichtige Schlüsse basiert werden sollen, dürfte man nie, wie dies in Deutschland noch allgemein üblich, die Achselhöhle zur Messung benutzen. Die Messung im Munde gibt nach meiner Erfahrung ganz gute Resultate, wenn nicht infolge Verlegung der Nasenatmung der Mund dauernd offen gehalten wird, und der Patient sich nicht längere Zeit in kühler Aussenluft aufgehalten hat.

Die Labilität der Temperaturregulierung bei Fällen initialer Tuberkulose zeigt sich besonders in Temperatursteigerung im Anschluss an leichte körperliche Anstrengungen, z. B. im Anschluss an einen Spaziergang. Daher sind solche Zacken in der Temperaturkurve, die bei derartigen Anlässen eintreten, eine wertvolle Unterstützung sonstiger diagnostischer Schlussfolgerungen. (Penzoldt,

Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 15, 1903, Nr. 1. Meissen, Therap. Monatsh. Nov. 1898.)

Andererseits muss man mit A. Fränkel (l. c. S. 717) bedenken, dass Rekonvaleszenten nach akuten Krankheiten, Chlorotische usw. eine gleiche Labilität der Temperatur aufweisen können.

Bei Meerschweinchen tritt im Anschluss an Tuberkulininjektionen ebenfalls eine Labilität der Wärmeregulation ein, die sich scheinbar regellos in Temperaturanstiegen und Temperaturabfällen äussert, selbst bei Injektion der gleichen Dosis bei verschiedenen Tieren oder bei wiederholter Injektion am gleichen Tier. Ich erwähne diese Befunde hauptsächlich aus dem Grunde, weil diese Temperaturveränderungen ebenfalls nur bei sehr häufiger Messung beobachtet werden können und bisweilen schon innerhalb einer Stunde nach der Injektion im wesentlichen abgelaufen sind.

Die nach Tuberkulininjektionen beim Menschen auftretenden Temperatursteigerungen sollen bei einer typischen Reaktion innerhalb 6 Stunden sich einstellen. Bei unseren Tuberkulininjektionen (cf. Tabellen auf S. 214—225) trat nach Tuberkulinjektion unter Umständen eine, allerdings sehr beträchtliche Temperatursteigerung erst nach 24 und mehr Stunden ein, wofür ich den Grund darin sehen möchte, dass es sich nicht um aktive, sondern um mehr oder weniger latente Herde gehandelt hat, da wahrscheinlich nur in voller Aktivität stehenden Herden eine so prompte Reaktion zukommt (cf. theoretischen Teil).

Weitere klinische Versuche zur Frühdiagnose.

Es seien hier einige klinische Versuche zur Ausgestaltung der Frühdiagnose kurz erwähnt.

1. **Die Grancher sche Methode** der verfeinerten Auskultation besteht darin, dass man, anstatt alle wahrnehmbaren Schallerscheinungen: Inspiration, Exspiration, Knacken etc. zu analysieren, einzig und allein die Inspiration auskultiert (oberhalb und unterhalb des Schlüsselbeins) und sie mit der anderen Seite vergleicht. Normalerweise ist die Inspiration beiderseits als ein Vesikuläratmen von genau gleicher Stärke und von demselben weichen, schlürfenden Charakter zu hören, findet sich eine Differenz (auf einer Seite schwächeres, rauheres oder sakadiertes Atemgeräusch), dann ist die betreffende Stelle krankhaft verändert.

Eine eigentliche Frühdiagnose wird durch diese Methode nicht erreicht.

2. **Die Francke sche Streifendiagnostik.** (Münch. med. Woch., 1907, Nr. 46.) Er beobachtet auf der Haut über den Spitzen erweiterte Kapillargefässe, hochrot oder bläulich aussehend. Er fand sie bei Lungenkranken in ³/₄ der Fälle, ohne dass zwischen den einzelnen Stadien wesentliche Unterschiede vorhanden wären. Bei Gesunden, d. h. bei klinisch nicht auf Tuberkulose Suspekten fand er sie in 25 %. Bei manifest Tuberkulösen soll das Phänomen vor allem dann fehlen, wenn die Pleura costalis an dem Prozess völlig unbeteiligt geblieben ist.

Der Befund und seine Begründung erscheinen nicht sehr überzeugend, es handelt sich wahrscheinlich um auf lokale Stauung zurückzuführende Venectasien, wie sie sich häufig am Nacken und bei Emphysematikern am unteren Thorax finden, welche wegen der Vielheit der dem Prozess zugrunde liegenden Ursachen jedoch eine diagnostische Verwendung nicht zulassen.

3. **Eine Reihe verschiedener diagnostischer Hilfsmethoden**, die bisweilen schätzbare Dienste leisten und darum Erwähnung finden müssen:

Ungleichheit der Pupillen als Zeichen der Beiteiligung des sympathischen Nervensystems (Centrum cilio spinale) infolge Erkrankung der Pleurakuppel resp. der benachbarten Drüsen. Das Phänomen tritt besonders bei forcierter Exspiration (Groeber) und beim Valsalvaschen Versuch (de la Camp, Chauffard) in Erscheinung.

Heads hyperästhetische Zonen über den Spitzen (auf gleicher ätiologischer Basis).

Spinalgie (Druckempfindlichkeit der Brustwirbel-Fortsätze Neisser, Petruschky).

Die Neissersche Sondenpalpation, speziell zur Feststellung erkrankter Drüsen im vorderen Mediastruum.

Die prätuberkulöse Albuminurie
Die Ottsche Albumosurie } tragen ihren Namen zu Unrecht, da es sich um toxische Erscheinungen und nicht mehr um Frühsymptome handelt.

Die funktionell diagnostischen Methoden zeichnen sich dadurch aus, dass sie sämtlich keine diagnostischen Aufschlüsse liefern, die der auf sie verwendeten Mühe entsprechen, dies gilt sowohl für die Bestimmung des spirometrischen Atemvolumens (Winternitz) des Atmungsstoffwechsels nach Arbhand, Robin, Küss, nach denen bei Tuberkulose eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureausscheidung festzustellen sein soll.

Die klinischen Laboratoriumsmethoden zur Frühdiagnose.

Die Sputumuntersuchung.

Seit Koch 1882 den Tuberkelbazillus gefunden hat, war der Nachweis von Tuberkelbazillen im Sputum nicht nur bei der Sputumuntersuchung, sondern überhaupt bei der Untersuchung auf inzipiente Lungentuberkulose das Wichtigste. Der Tuberkelbazillus hat diese Rolle wieder eingebüsst, weil sein Vorhandensein den Übergang der geschlossenen in die offene Tuberkulose bedeutet und sein Nachweis nicht in der Lage ist, schon die ganz inzipienten Prozesse anzuzeigen.

Die Wichtigkeit der Tuberkelbazillen bei der Frühdiagnose der Tuberkulose ist gegenwärtig hierdurch so in den Hintergrund getreten, dass es erforderlich scheint, als Reaktion gegen die Unterschätzung auf die ausserordentliche Bedeutung des Tuberkelbazillus auch für die Frühdiagnose hinzuweisen: speziell sei auf jene Fälle die Aufmerksamkeit gelenkt, über die jeder mit grösserem Material Arbeitende

verfügt, in denen sich Tuberkelbazillen fanden, obwohl trotz aller Bemühungen die physikalische Untersuchung kein sicheres Resultat gestattete. Es wird hier ganz abgesehen von den zahllosen Allgemeinpraktikern, die bei ihrer grossen Arbeitslast die feinsten Perkussionsmethoden nicht mit der Meisterschaft beherrschen, und für welche der Befund von Tuberkelbazillen (von ihnen selbst oder durch geeignete Institute erhoben) immer eine wichtige Ergänzung ihrer sonstigen Diagnostik bilden wird, eine Ergänzung, auf welche übrigens nicht einmal der Erfinder der Spitzenperkussion, der die subkutane Tuberkulindiagnostik nicht benutzt, verzichtet.

Methodik. Man hielt die Säurefestigkeit lange Zeit für ein absolutes Charakteristikum der Tuberkelbazillen. Es kann diese Anschauung nicht mehr aufrecht erhalten werden, seitdem man zahlreiche andere säurefeste Bakterien (Rabinowitsch, Deutsch. med. Woch. 1900, Nr. 16) kennen gelernt hat, die sich unter Umständen auch in der Lunge, z. B. in bronchiektatischen Kavernen (A. Fränkel, Milchner u. a.) vorfinden können. Doch scheint dies nicht gerade häufig vorzukommen und im allgemeinen keine diagnostischen Schwierigkeiten hervorzurufen.

Zur Färbung auf Tuberkelbazillen ist die Baumgartensche Methode der Entfärbung mit 2% Salzsäurealkohol zu empfehlen. Die Gabbetsche Färbung ist nicht ebenso zweckmässig, weil sich die Entfärbung nicht kontrollieren lässt, und weil sich bei der Baumgartenschen durch die 2%ige Salzsäurealkoholentfärbung ein Teil der säurefesten Bakterien (Smegma) (A. Pappenheim, Berl. kl. W. 1898, Nr. 37) von den Tuberkelbazillen differenzieren lässt.

Von Krönig[1]) ist neuerdings (Mediz. Klinik 1907, Nr. 24, Deutsche Klinik 1907) eine Methode zur Sputumfärbung angegeben, die er als

---

[1]) Krönig geht bei seiner Methodik von der Anschauung aus, auf diese Weise die Säureresistenz der Tuberkelbazillen zu vermehren; man könne die Tuberkelbazillen nach vorheriger Anwendung der Farbmästung so stark mit Säure behandeln, dass eine Verwechselung mit anderen säurefesten Bakterien ausgeschlossen sei. Er stützt dies (mündliche Mitteilung) auf die Tatsache, dass er in acht Fällen von Lungengangrän niemals säurefeste Bakterien angetroffen habe, wenn er die Methode der maximalen Färbung und Entfärbung angewendet hatte.

Meines Wissens ist die Methode bisher von anderer Seite nicht nachgeprüft worden, was zu bedauern ist, da der auf dem Gebiet der Frühdiagnose der Tuberkulose hochverdiente Autor ihr einen besonderen Wert beimisst.

Durch die Farbmästung an sich kann jedoch nach meiner Ansicht die Säureresistenz nicht generell erhöht werden, wie mir Versuche an Sporen zeigen, bei denen trotz Farbmästung die Säureresistenz oft eine geringe bleibt. Es kann sich nur darum handeln, dass eine in den Tuberkelbazillen gewissermassen schlummernde Säureresistenz manifest wird, was differentialdiagnostisch natürlich wichtiger ist.

maximale Färbung und Farbmästung bezeichnet. Sie besteht darin, dass das Karbolfuchsin nicht nur bis zum Dampfen erwärmt, sondern genau wie bei der Sporenfärbung mehrfach aufgekocht wird. Er empfiehlt dazu einen besonderen Apparat, in dem das Aufkochen vollzogen wird. Das Resultat ist ein dickeres Bild der Tuberkelbazillen, als man zu sehen gewohnt ist.

Die Bedeutung färberischer Varietäten (mangelnder Säureresistenz von Tuberkelbazillen) für die Diagnose.

Michaelides und Much haben in Brauers Beitr. 1907, Bd. 8. H. 1 und H. 2 mitgeteilt, dass eine färberische Varietät des Tuberkelbazillus vorkommt, die sich nur durch eine modifizierte Gramfärbung darstellen lässt. Diese Abart des Tuberkelbazillus unterscheidet sich nur durch ihr färberisches Verhalten und zeigt sich in ihren kulturellen Eigenschaften und im Tierversuch dem typischen Tuberkelbazillus vollkommen analog. Nach den mitgeteilten Beweisen ist die Tatsache des Vorkommens einer Tuberkelbazillenabart von total differenten Färbeeigenschaften als erwiesen anzusehen; Much hat sogar gezeigt, dass die eine Form in die andere übergehen kann. (Berl. kl. W. 1908, Nr. 14).

Schon früher hat Klebs (Deutsch. med. Woch. 1907, Nr. 15) von Tuberkelbazillen gesprochen, die nicht säurefest sind und die er deswegen als Jugendformen bezeichnete und die er besonders bei ganz frischen menschlichen Tuberkulosen fand. Er sah die gleichen,

---

als wenn man durch Anwendung der Methode die Säureresistenz sämtlicher säurefesten Bakterien erhöhen könnte.

Ein Urteil über die Methode würde man gewinnen, wenn man sämtliche Gangränfälle mit der alten und der neuen Methode untersucht und sieht, ob mit der alten Methode dort säurefeste Stäbchen gefunden werden, wo sie bei der Krönigschen Methode fehlen.

Für diejenigen, welche viel Sputum zu untersuchen haben, bedeutet eine unbedingte Erleichterung der sogenannte Makroskopierteller von Krönig (S. 619 der deutschen Klinik l. c.); er besteht aus einer Glasschale, die in drei Sektoren von verschiedener Durchsichtigkeit geteilt ist (Schwarz, Milchglas, Glasfarbe) und von einem Spiegel, ähnlich wie beim Mikroskop, von unten her beleuchtet wird. Dieser Teller erleichtert ausserordentlich das Aufsuchen der Teile in dem Sputum, in dem man Tuberkelbazillen vermuten kann.

Wichtig ist noch zu wissen, wie man sich bei fehlendem Sputum geeignetes Material zur Untersuchung auf Tuberkelbazillen verschafft. Sticker, Zentrbl. f. kl. M. 1891, Nr. 3, hat empfohlen, zur künstlichen Erzeugung eines Katarrhs mehrere Tage 0,2 g Jodkali zu verabreichen. A. Fränkel hat von dem Vorgehen keinen besonderen Erfolg gesehen; Krönig hält die Methode für nicht ungefährlich, sondern erzeugt durch Morphiumdosen eine Sekretstauung über Nacht und auskultiert dann am frühen Morgen. Er gewinnt auf diese Weise häufig dort ein bazillenhaltiges Sputum, wo sonst Tuberkelbazillen nicht zu finden waren.

nicht säurefesten Bazillen auch in jugendlichen Kulturen, in den Schleiern, die sich beim ersten Weiterwachsen der auf sonstigen Nährböden überimpften Kulturen bilden. Trotzdem erklärt er die Muchschen Befunde für Kunstprodukte.

Wir fanden konstante Gruppen nicht säurefester Tuberkelbazillen in den zu Opsoninbestimmungen gebrauchten abgetöteten Tuberkelbazillen der Firma Allen & Hanbury London; ebenso sind in den zu Agglutinationsversuchen hergestellten zerriebenen Tuberkelbazillen von Höchst überhaupt fast keine säurefesten Trümmer mehr enthalten, während die spezifische Tuberkulinwirkung s. d. (S. 234) vollkommen erhalten ist. Durch die Zerreibung wird die Säuresistenz aufgehoben, die Eigenschaft sich nach Gram zu färben, bleibt aber erhalten. Es bedeutet dies eine wichtige Bestätigung der Much schen Befunde.

Es seien im Anschluss an diese Ausführungen die Untersuchungen von Spengler (Deutsch. med. Woch. 1907, Nr. 9) erwähnt, mit Rücksicht auf ihre Originalität, die neue Wege zu weisen scheint, mit Rücksicht ferner darauf, dass die Methoden auf Variationen der Säuresistenz beruhen. Eine Prüfung der Spengler schen Angaben wäre eine Aufgabe für Anstalten, die dem Studium der Tuberkulose gewidmet sind. Spengler geht von der Anschauung aus, dass bei 1—5% von Phthisikern, bei denen keine gewöhnliche Tuberkelbazillen vorhanden sind, sich dagegen massenhaft Perlsuchtsbazillen finden, die sich färberisch different verhalten —, sie sind viel säureempfindlicher. Er glaubt des Weiteren, dass sich bei ca. 60% der Phthisiker neben Tuberkelbazillen Perlsuchtsbazillen finden, eine Anschauung, welche durch die differenzierenden Kutanreaktionen bisher allerdings keine Stütze gefunden hat. Aber selbst, wenn die färberischen Differenzierungen Spenglers keine verschiedenen Arten von Tuberkelbazillen differenzieren, sind die von ihm festgestellten Variationen der Säurefestigkeit interessant genug, wie sie durch seine 3 verschiedenen Methoden darstellbar werden.

Die „Hüllenmethode“ soll Tuberkel- und Perlsuchtbazillen voneinander differenzieren, die „Pikrinmethode“ auch die Bakterien zur Darstellung bringen, bei denen die Wachshülle (durch äussere Einflüsse: Körpersäfte etc.) schwer geschädigt ist.

Die Farbächtmethode, welche alle überhaupt säureresistenten Bazillen zur Darstellung bringen soll, sei nur nebenbei erwähnt. Sie beruht auf der Beobachtung, dass sog. säurefeste Bazillen bei einer Nachfärbung mit einer zweiten Anilinfarbe nicht wie andere Bazillen die erste Farbe abgeben.

Die Hüllenmethode wird folgendermassen ausgeführt:

1. Alkalisieren des Ausstrichspartikels mit einem ganz geringen Quantum 1%iger Kali- oder Natronlauge und Herstellung eines Trockenpräparats unter äusserst schonender Erwärmung, um das Perlsuchtbazillenhüllenwachs mit seinem niedrigen Schmelzpunkt in keiner Weise zu lädieren.
2. Übergiessen des Präparates mit Löfflers Methylenblau (Grundierung). Abspülen mit Wasser event. kann mit Kalilauge und Methylenblau vital gefärbt werden.
3. Karbolfuchsinfärbung unter gelinder Flammenerwärmung des Fuchsins, bis über dem aus der Flamme herausgeführten Präparat schwache Dämpfe aufsteigen. Wasserabspülung.

   Brüske Erhitzungen sind hier absolut zu vermeiden, wenn die Präparate schön werden und Niederschläge verhindert werden sollen. Jegliches Aufwallen des Karbolfuchsins in der Flamme ist nachteilig.
4. Methylenblaunachfärbung unter langsamem Zusatz von 1 bis 2 Tropfen 15%iger Salpetersäure zum Methylenblau. Wirkung einige Sekunden.

   Wasserabspülung. Trocknen zwischen Fliesspapier, schonend in der Flamme etc.

In dieser Weise gefärbt, erscheinen die Perlsuchtbazillen in geradezu riesenhafter Grösse, weit grösser als Tuberkelbazillen. Eine Verwechselung ist selbst in Gemischen beider Bakterien ganz unmöglich. Es handelt sich nach Spengler um zwei unzweifelhaft völlig verschiedene Arten. Die Perlsuchtbazillen zeigen bei dieser Färbung besonders deutlich sporoide Körnchen.

Die beschriebene Hüllendarstellung gelingt bei den Perlsuchtbazillen nur dann vollkommen, wenn die Kulturen in keiner Weise Trockenwirkungen ausgesetzt waren. Die Hülle ist äusserst empfindlich in ihren Aussenlagen und schrumpft, wenn sie nicht feucht gehalten wird, so zusammen, dass das Stäbchen sein charakteristisches Aussehen einbüsst.

Die Pikrinmethode ist folgende:

1. Karbolfuchsinfärbung unter leichter Erwärmung, wie schon erwähnt.
2. Einwirken von Pikrinsäure-Alkohol nach Abgiessen des Fuchsin (2 bis 3 Sekunden), (gesättigte wässerige Pikrinsäurelösung und abs. Alkohol āā), dazu 3—4 Tropfen 15%ige Salpetersäure und wieder Pikrinmischung bis zu schwacher Gelbfärbung von Sputumbelägen, 5—10 Sekunden. Wasserabspülung und Trocknung; oder
3. Abspülen mit 60%igem Alkohol direkt nach der Pikrineinwirkung.
4. Aufgiessen von 15%iger Salpetersäure, bis z. B. an Sputumbelägen eine leichte Gelbfärbung sich zeigt (einige Sekunden).
5. Abspülen mit Alkohol.
6. Kontrastfärbung mit Pikrinsäure-Alkohol bis zur Gelblichfärbung von Sputumschichten. Abspülen mit Wasser, Trocknen etc.

Die Methode soll allen übrigen Methoden überlegen sein, wenn es sich um den Nachweis von Perlsucht- und Tuberkelbazillen in tuberkulösen Sekreten und Exkreten handelt. In erster Linie ist dabei hervorzuheben, dass alle Bazillen trotz noch so intensiver Hüllenschädigung nachweisbar sein sollen und man oft noch massen-

haft Bazillen finden soll, wenn nach Ziehl und anderen Methoden, event. auch der Hüllenmethode, nichts mehr zu finden ist. Süss äussert sich über die differentialdiagnostische Bedeutung der Spenglerschen Methoden skeptisch. Meine eigenen Versuche sind noch nicht abgeschlossen[1]).

Die sogenannte Sputumphagozytose, d. h. die Bedeutung des Befundes von phagozytär aufgenommenen Tuberkelbazillen speziell für die Prognose, wird an anderer Stelle dieses Werkes behandelt. (cf. S. 79).

Weitere Verfahren zum Nachweis der Tuberkelbazillen.

Die Anreicherungsverfahren. Wir kommen zu den Anreicherungsverfahren. Diesen Namen verdienen eigentlich nur die Verfahren, bei denen tatsächlich auf einem Nährboden eine Anreicherung erfolgt, indem einzelne Bazillen sich hierbei vermehren, wie z. B. bei Benutzung des Nährstoffes Heyden. Meistens wird die Bezeichnung weiter gefasst und alle Bestrebungen, den Nachweis der Tuberkelbazillen durch Einengung des Sputums zu ermöglichen, werden mit diesem Namen bezeichnet. Sehr viel lässt sich praktisch mit diesen sehr fein ausgedachten Methoden nicht erzielen, und haben sie sich in der Praxis keinen rechten Eingang verschafft. Die älteste knüpft an Biederts Namen an (Berl. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 42—43); am empfehlenswertesten scheint die Krönigsche Modifikation zu sein, bei der er zur Auflösung des Schleims eine das Sputum 6—12 mal an Menge übertreffende 0,1 %ige Natronlauge (auf die geringe Konzentration ist Wert zu legen) verwendet, diese in einem Erlmeyer-Kolben mit dem Sputum tüchtig geschüttelt und unter dauerndem Schütteln erhitzt wird. Durch leichtes Zentrifugieren werden die gröberen, noch nicht gelösten Sputumpartikel, die erfahrungsgemäss keine Tuberkelbazillen enthalten, ausgeschleudert und die übrig bleibende Flüssigkeit mit den Tuberkelbazillen und den anderen Bakterien längere Zeit zentrifugiert, bis man sie im Bodensatz vorfindet.

Die Methode der Inoskopie von Jousset (cf. bei Exsudaten) lässt sich ebenfalls sinngemäss modifiziert beim Sputum anwenden.

Tierversuch. In allen wirklich für den Nachweis von Tuberkelbazillen schwierig liegenden Fällen ist die einzige Methode, welche zum

---

[1]) Schröder fand bei einer Nachprüfung (Brauers Beiträge, Bd. 11, Heft 2): In 100 Sputis fanden sich nur 11 mal solche, die nach Spenglers Methoden für Perlsuchtbazillen gehalten werden konnten und nur eine Kultur zeigte Kaninchenpathogenität, also die biologischen Merkmale der Rindertuberkelbazillen.

Ziele führt, der Tierversuch am Meerschweinchen. Durch mehrfaches Waschen des Sputums, ähnlich wie bei der Anlegung einer Influenzakultur, versucht man nach Möglichkeit die Begleitbakterien wegzuschaffen, damit das Tier nicht vorzeitig an Sepsis zugrunde geht. Die neue von Bloch, Berl. kl. W. 1907, Nr. 17, angegebene Methode der Quetschung der regionären Lymphdrüsen hat anderen und mir günstige Resultate ergeben, so dass es oft nicht mehr nötig ist, 6 bis 8 Wochen auf den Ausgang des Tierversuchs zu warten, sondern man schon nach 14 Tagen in der Lage ist, unter Umständen eine definitive Entscheidung durch Exstirpation der regionären Drüsen und Untersuchung auf Tuberkelbazillen zu treffen. Durch diese Verkürzung der bis zur Sicherung der Diagnose verstreichenden Zeit würde der Tierversuch naturgemäss ausserordentlich an Bedeutung gewinnen. (cf. hierzu Joannovics und Kapsammer, Berl. klin. Woch. 1907. Nr. 45, Weber, Med. Ges. in Giessen, Ref. Deutsch. med. Woch. 1907, Nr. 47, S. 1976).

Erwähnt sei die Methode (Marmoreck) der Injektion von Tuberkulin kurze Zeit nach der Injektion von tuberkulösem Material.

Die nicht bakteriologische Sputum-Untersuchung: (Cytologie und Untersuchung auf elastische Fasern).

Lymphozytensputa und ihre Bedeutung für die Frühdiagnose. Vor kurzem ist (Verein für innere Med. 4. November 1907) von mir die Aufmerksamkeit auf ein bisher unbekanntes, diagnostisches Merkmal gelenkt worden. Es kommen Lymphozyten in einer auffällig grossen Anzahl bei beginnender und ferner auch noch bisweilen bei fortgeschrittener Lungentuberkulose vor. Die Lymphozyten machen unter Umständen 33—90 % sämtlicher Sputumzellen aus und, wenn man die Epithelien abrechnet, (deren Hineingelangen ins Sputum durch Abschilferung (Desquammation) ja bekannt ist, und denen eine ganz andere Bedeutung zukommt, als den aus der Gefässbahn emigrierenden Leukozyten und Lymphozyten) so wird hierdurch die Prozentzahl der Lymphozyten eine noch grössere. Dieser Befund lässt sich erheben, obwohl das aus dem tuberkulösen Herd stammende Sputum durch Nasen- und Rachensekret und durch Beimischung von Sekret aus den einfach katarrhalisch erkrankten, nicht tuberkulösen Lungenabschnitten in seiner morphologischen Zusammensetzung verändert wird.

Diese Lymphozytensputa finden sich bei klinisch auf inzipiente Tuberkulose suspekten Fällen, in Fällen mit vereinzelten Tuberkel-

bazillen und häufig zugleich mit zahlreichen Tuberkelbazillen. Die Lymphozyten sind ein Hinweis auf schon vorhandene oder event. auf erst später ins Sputum kommende Tuberkelbazillen, ähnlich so wie der Geologe aus bestimmten Formationen das Vorhandensein bestimmter Stoffe erschliesst. Tatsächlich ist es mir wiederholt gelungen, in Lymphozytensputis nach sehr langem Suchen — hierzu durch die Lymphozytennatur des Sputums veranlasst — doch noch vereinzelte Tuberkelbazillen zu finden, mehrfach haben Fälle mit Lymphozytensputis sich später als tuberkulöse herausgestellt. (cf. Tafel 2.)

Auffällig ist, dass auch bei progressen Fällen die Lymphozyten im Sputum sich in einer so grossen Zahl von Fällen finden, wenn man bedenkt, dass es in den progressen Fällen meist zu einer Mischinfektion gekommen ist, und dass die Bakterien der Mischinfektion Stoffe produzieren, die nicht wie die Gifte der Tuberkelbazillen auf die Lymphozyten, sondern auf die Leukozyten positiv chemotaktisch wirken, so dass diese in grosser Zahl ins Sputum übergehen.

Es ist von Bedeutung, dass jetzt schon in 5 Fällen bei klinisch nicht für suspekt Gehaltenen, in denen ein Lymphozytensputum (und positive Konjunktivalreaktion) den Fall als sehr suspekt ansehen liessen, nachträglich der Nachweis von Tuberkelbazillen gelungen ist. Die Feststellung der lymphozytären Natur des Sputums bei vorhandenen Tuberkelbazillen wäre nur ein interessanter Beitrag für den Zusammenhang von Tuberkelbazillen und Lymphozyten; die Feststellung jedoch, dass Lymphozytensputa vor dem Auftreten von Tuberkelbazillen beobachtet werden, gibt dem leicht zu erhebenden Befund eine Bedeutung als Frühsymptom. Es sei erwähnt, dass umgekehrt bei 3 Individuen, welche befürchteten, tuberkulös erkrankt zu sein, bei denen aber weder die objektive Untersuchung, noch der Ausfall der Konjunktivalreaktion die Furcht begründet erscheinen liess, das Sputum niemals Lymphozyten-, sondern stets Leukozytencharakter aufwies.

Es sei aber zur Vermeidung von Irrtümern ausdrücklich darauf hingewiesen, dass bei in Degeneration begriffenen Zellen Verwechselungen mit Lymphozyten vorkommen können, vor allem mit Epithelien und gequollenen oder pyknotischen Leukozyten in Exsudaten und im Sputum (cf. A. Wolff, Lymphoidzellenleukämie, (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45, H. 5/6, Unters. über Pleuraergüsse, Berl. klin. Woch. 1901, Nr. 34 und 45, 1902, Nr. 6).

Über die Beziehungen von Tuberkelbazillengiften und Lymphozytose ist in dem Abschnitt über Exsudate ausführlich gesprochen worden und vor allem darauf hingewiesen worden, dass eine Spezi-

fität in dem Sinne, dass Lymphozytenemigration nur bei Tuberkulose vorkomme, nicht besteht.

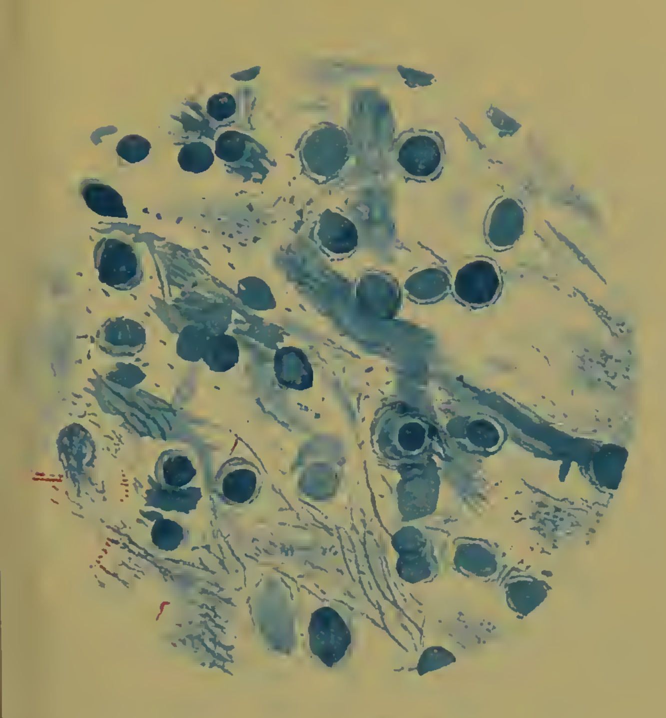
Es wäre daher denkbar, dass vielleicht bei chronischen Katarrhen der Lunge Lymphozytensputa vorkommen. Bisher ist aber ein solcher Fall nicht bekannt geworden.

Chronische Katarrhe, die nicht durch bakterielle Ursachen bedingt sind, kommen in der Lunge wahrscheinlich nur selten vor, und darum ist der Befund von Lymphozyten im Sputum so wichtig als ein neues Symptom zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Die Feststellung, ob eine chronische Bronchitis nicht bakterieller Natur ein Lymphozytensputum erzeugen kann (L. Michaelis, Diskussion, V. f. i. M. 4. XI. 1907), wird Sache weiterer Untersuchungen sein, wobei es die neuen diagnostischen Methoden der lokalen Tuberkulinreaktion erleichtern werden, festzustellen, ob ein Lymphozytensputum bei chronischem Katarrh ätiologisch nicht durch Tuberkelbazillen bedingt ist.

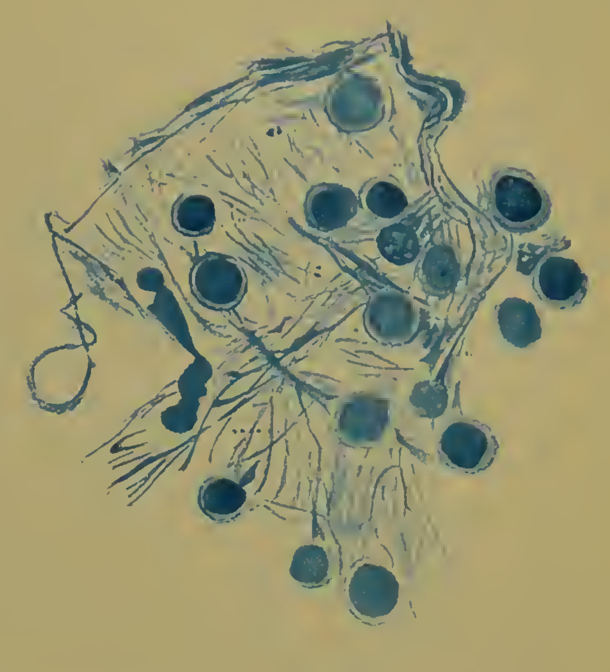
Es ist von Arnheim erwähnt worden, dass beim Keuchhusten Lymphozytensputa vorkommen; es handelt sich wahrscheinlich um eine Verwechselung, doch würde hierdurch die diagnostische Bedeutung des Befundes an sich durchaus nicht beeinträchtigt, da klinisch eine Verwechselung zwischen Keuchhusten und Tuberkulose nicht in Betracht kommt und das Vorhandensein von Lymphozytenansammlungen immerhin ein so seltenes ist, dass es differentialdiagnostische Schlussfolgerungen erlaubt, d. h. gestattet, die Anwesenheit sämtlicher banaler Bakterien und Entzündungserreger auszuschliessen, da speziell im Sputum eine Verwechselung mit den bisher bekannten Lymphocytacticis: Tetanustoxin, Lues, Tabes nicht in Betracht zu ziehen ist (Abbildungen von Lymphozytensputis siehe auf der beigegebenen Tafel II und VII).

Technisch bietet die Feststellung von Lymphozytensputis, von der morphologischen Differentialdiagnose abgesehen, keine Schwierigkeit. Die Lymphozyten lassen sich sehr gut in dem mit Löfflerschen Methylenblau gefärbten Präparat erkennen; meist genügt auch schon die einfache Methylenblau-Nachfärbung der üblichen Tuberkelbazillenfärbung. Es ist eigentlich nur erforderlich, die Möglichkeit des Vorkommens der Lymphozyten zu kennen, um „Lymphozythensputa" festzustellen[1]).

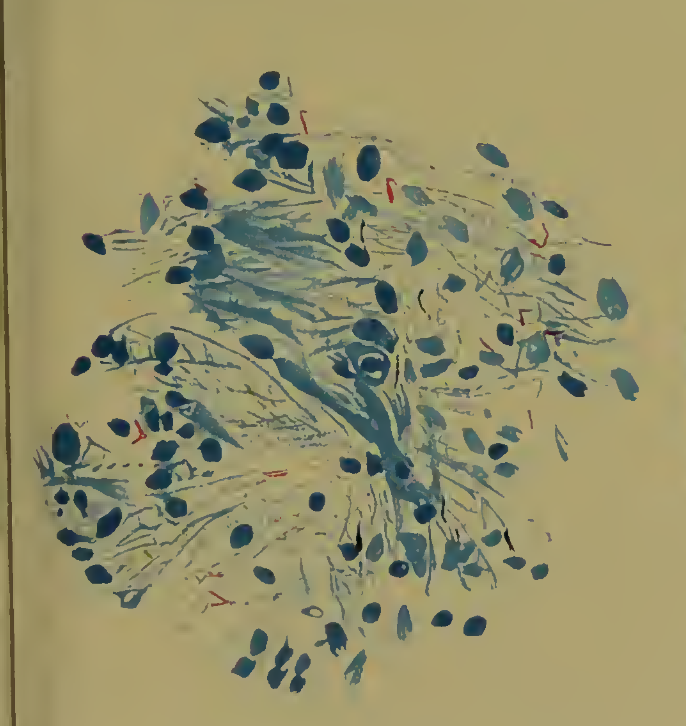
[1]) Inzwischen haben sich schon
Jamin-Erlangen, Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 27,
Klieneberger, Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1908, S. 1074,
Eisen und Hatzfeld, Braueis Beiträge, Bd. 11, Heft 3,
mit dem Lymphozytensputum beschäftigt.



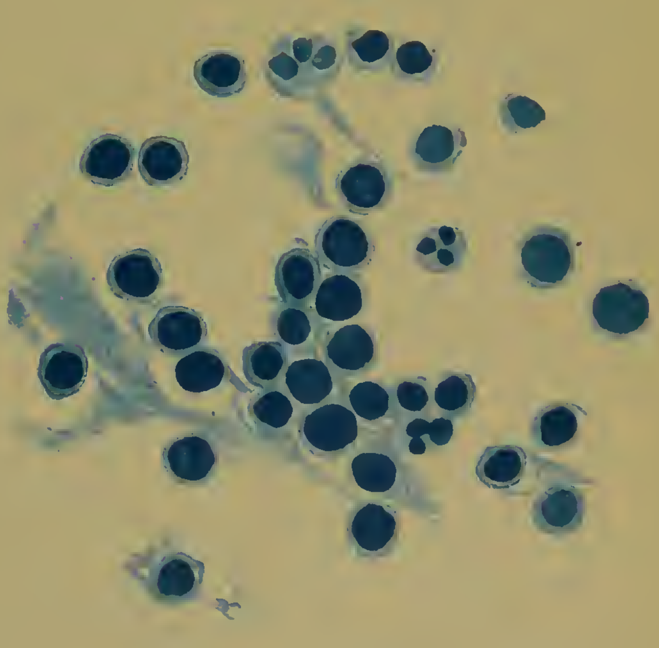
Ocular 4. 1/12 Immersion.
Lymphocytensputum mit Tuberkelbazillen. Prot. 3797.



Ocular 5. 1/12 hom. Immersion.
Lymphocytensputum bei suspekten Spitzen. Prot No. 3771.



Ocular 2. 1/12 hom. Immersion.
Sputum mit Lymphocyten und Tuberkelbazillen.



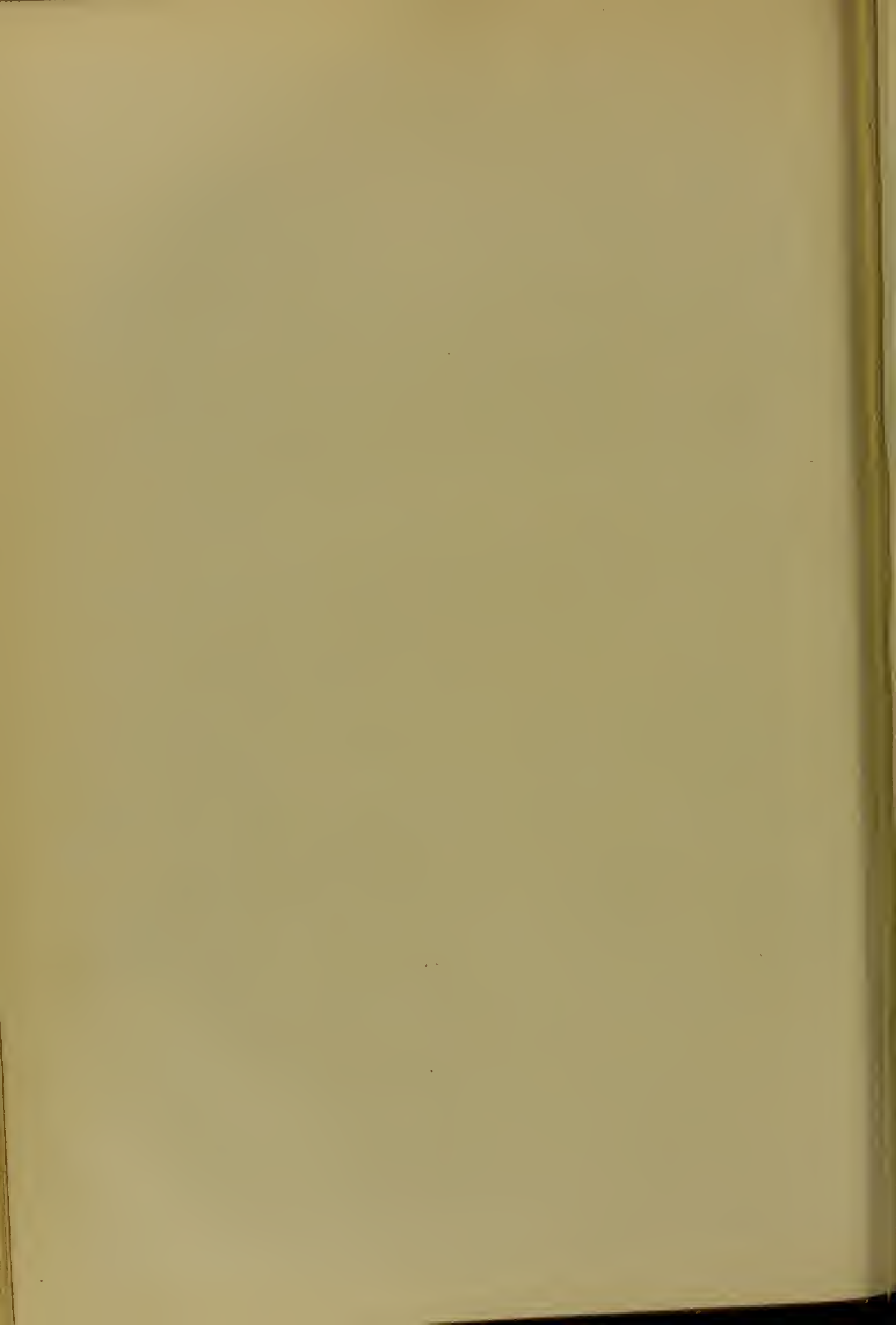
Ocular 5. 1/12 Immersion.
Lymphocyten-Pleuraexsudat. Löffler.

Lymphocytensputa und ihre diagnostische Bedeutung. (cf. Text.)

Wolff-Eisner, Frühdiagnose und Tuberkulose-Immunität. 2. Aufl.

Curt Kabitzsch (A. Stubers Verlag) Würzburg.

Kgl. Universitätsdruckerei H. Stürtz, Würzburg.



Die Untersuchung auf elastische Fasern. Dies Verfahren bot in früherer Zeit die einzige Möglichkeit, aus dem Sputum die Diagnose auf ulzeröse Vorgänge in der Lunge zu stellen; auch heute ist der Nachweis elastischer Fasern noch von grosser Bedeutung, um sich ein Bild von etwa vorhandener Zerstörung des Lungengewebes zu machen. Es wird das Verfahren z. Z. nicht häufig genug angewandt, zum Teil weil die Untersuchung ungefärbter Objekte heute wenig beliebt ist.

Ich empfehle die Ausführung der Untersuchung auf elastische Fasern nach der Weigertschen Methode, welche die sichere Feststellung auch der kleinsten Teile elastischer Fasern gestattet und zwar in der Michaelisschen Modifikation (V. f. innere Med. 1901).

Das Sputum wird in gewöhnlicher Weise auf Objektträgern ausgestrichen (nicht zu dünne Schicht). Die lufttrockenen, aber sonst unfixierten Objektträger kommen auf 1/4 Stunde in die Weigertsche Lösung für elastische Fasern. Differenziert wird kurz mit 1 % Salzsäurealkohol. Die Präparate werden an der Luft getrocknet, der ganze Objektträger dünn mit Zedernöl bestrichen (nur um nicht den ganzen Objektträger mit Deckgläschen versehen zu müssen), das ganze Präparat mit Objektiv 3 und 6 auf verdächtige Stellen abgesucht.

Die elastischen Fasern präsentieren sich in prachtvoll stahlblauer Färbung; eine Verwechselung mit anderen Gebilden, die beim ungefärbten Präparat möglich, ist absolut ausgeschlossen, man erkennt infolge der spezifischen Färbung auch die kleinsten elastischen Fäserchen, an denen die lockige Struktur nicht feststellbar ist.

Die morphologische Untersuchung der Exsudate, die sogenannte Zytodiagnose.

Der morphologischen Untersuchung der Exsudate kommt für die Diagnose der Tuberkulose eine ausserordentlich grosse Bedeutung zu, vor allem aus dem Grunde, weil die Exsudate oft die ersten Manifestationen der Tuberkulose darstellen und darum häufig eine Frühdiagnose gestatten. In einem anderen Teile dieses Werkes ist von der Bedeutung des Lymphozytensputums für die Diagnose der Tuberkulose die Rede gewesen; in ganz gleicher Weise ist die Untersuchung pleuritischer Exsudate sehr lange vernachlässigt worden.

Es hätte eigentlich ausserordentlich nahe gelegen, die von Ehrlich gegründeten Methoden der Bluthistologie auf die Ergüsse der serösen Häute zu übertragen. Man hätte hoffen dürfen, auf

diese Weise zu ganz neuen Resultaten zu kommen, was auch tatsächlich sofort eingetreten ist, sowie man sich der Sache annahm. Es ist schwer zu erklären, warum derartige Untersuchungen bis in die neueste Zeit hinein nicht angestellt worden sind. Man begnügte sich mit der Betrachtung des ungefärbten frischen Präparates, färbte im besten Fall mit Löfflers Methylenblau, wobei das Hauptinteresse auf die Auffindung von Bakterien konzentriert blieb. Nur Ehrlich hat in einigen Fällen von pleuritischen Exsudaten sein Triazidgemisch angewandt und dabei die sogenannten Pseudolymphozyten entdeckt.

Neben dem Bestreben, bei der Exsudatuntersuchung Bazillen aufzufinden, wollte man ferner einen Befund erheben, der in vivo die Diagnose Pleurakarzinom zu stellen erlaubte. Wie unsere Untersuchungen dann weiterhin ergeben haben, ist es wegen der ausserordentlichen Polymorphie, welche die Epithelien der serösen Häute bei Ergüssen zeigen, nur in ganz besonderen Ausnahmefällen möglich, aus einem mikroskopischen Exsudatbefund die Diagnose auf Karzinom zu stellen.

Daneben gingen (Berlin. klin. Wochenschr. 1901, 1902) Untersuchungen über die Unterscheidung von Exsudaten und Transsudaten, vor allem über die Frage, welche Exsudate als hämorrhagisch angesehen werden müssten, weil man glaubte, dass die Diagnose eines hämorrhagischen Exsudats weittragende diagnostische Schlussfolgerungen erlaubte.

Ich erhob im Jahre 1898/99 neben zahlreichen Einzelbeobachtungen, die in der ausführlichen Publikation nachgesehen werden können, folgende Befunde, veranlasst durch ein Preisausschreiben der Berliner medizinischen Fakultät über die morphologische, chemische und bakteriologische Untersuchung der Exsudate (Ablieferungstermin am 1. Mai 1899) folgende Befunde:

1. dass die bei Tuberkulose auftretenden serösen Ergüsse den Charakter von Lymphozytenergüssen haben und dass der Befund eines Lymphozytenergusses die Schlussfolgerung auf die tuberkulöse Natur eines Exsudates zulässt; (cf. Tafel 2 u. 6)
2. dass die Sterilität nichts für die tuberkulöse Natur eines Ergusses beweist, weil auch seröse Exsudate bakterieller Genese mit der Zeit, oft sehr schnell, sich der Bakterien entledigen und steril werden.

Zuerst wurde von mir der Lymphozytenbefund im Ehrlichschen Sinne als durch passive Ausschwemmung bedingt angesehen und daraufhin versucht, Exsudate und Transsudate morphologisch als

Leukozyten- und Lymphozytenergüsse zu differenzieren (Z. f. klin. Medizin, Bd. 42, Heft 5 und 6, 1901). Die Bedenken, die mir aufstiegen, obwohl Ehrlichs Autorität die Anschauung deckte, veranlassten mich zur Aufstellung der Lehre von der aktiven Lymphozytose (Deutsche Ärzte-Zeitung 1901), welche durch die Feststellung der aktiven Beweglichkeit der Lymphozyten durch Hirschfeld (Berl. kl. Woch. 1901, Nr. 40) und mich (Berl. klin. Woch. 1901, Nr. 52) ihre gesicherte Grundlage erhielten.

Der innere Zusammenhang der Lymphozytenergüsse mit der Tuberkulose wurde erkennbar, als es v. Torday und mir gelang (Berl. kl. W. 1904, Nr. 49), experimentell mit Tuberkulin Lymphozytenergüsse zu erzeugen. Die Derivate der Tuberkelbazillen sind ein Lymphozytaktikum ersten Ranges, doch ergaben schon die erwähnten Untersuchungen, dass es neben den Tuberkelbazillen noch andere Stoffe gibt (Tetanustoxin!), welche die Emigration von Lymphozyten bewirken.

Es seien hier die mehrfach von mir zitierten Senatorschen Befunde von Lymphozyten im Sediment bei chemischer Nephritis (Virchows Archiv, Bd. 131, Schnütgen, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 45), die Lymphozytenbefunde in der Lumbalflüssigkeit bei Tabes und Paralyse, der Lymphozytenwall um Arterien nach zerebraler Injektion von Eiweiss (Endotoxinen, spez. auch Tuberkulin, Verf.) erwähnt.

Die Berücksichtigung dieser Befunde gibt ein Mass ab für den diagnostischen Wert eines Lymphozytenexsudates. Der Befund eines Lymphozytenexsudates spricht für Tuberkulose, beweist es aber nicht absolut. Es sind zur Nutzbarmachung des Befundes die klinischen Methoden und klinischen Erwägungen erforderlich. Es beweist demnach nichts gegen die Methode, wenn ein Autor einen Fall von Lymphozytenerguss beschreibt, bei dem der tuberkulöse Charakter nicht nachweisbar oder nicht vorhanden war.

Es handelt sich z. B. um einen von Strauss in den Charité-Annalen 1902 beschriebenen Lymphozytenerguss, dessen Träger auf die diagnostische Tuberkulininjektion nicht reagierte. Es liegt hier die Möglichkeit vor, dass dieses Exsudat trotz des Lymphozytenbefundes ein nicht tuberkulöses war. Es kann aber auch andererseits sein, dass die Zellen auf eine der vorhin beschriebenen Arten mit Lymphozyten verwechselt worden sind, was auch den besten Untersuchern passieren kann. Und schliesslich kann das betreffende Individuum auf die Tuberkulininjektion nicht reagiert haben, obwohl es tuberkulös war, was gar nicht so selten vorkommt, wie wir noch zu besprechen Gelegenheit haben werden.

Ein Jahr später (Juni 1900) erhob Widal (und Ravaut) in Paris dieselben Befunde, welche unter dem von Widal geprägten Namen Zytodiagnose das grösste Interesse erweckten und ähnlich wie jetzt die „Ophthalmoreaktion“ unter dem französischen Namen eine grosse Literatur hervorriefen. Auf die eigenartigen äusseren

Schicksale meiner noch als Student erhobenen Befunde gehe ich hier nicht wieder ein (cf. die angeführten Dokumente in Brauers Beitr. Bd. 9. H. 1. S. 182), glaube aber, dass es ungerecht ist, wenn die „Zytodiagnose" stets mit Widals Namen verknüpft wird. Von den Autoren, die für meine Priorität eingetreten sind, sei nur Litten (Ver. f. i. Medizin 1901) genannt, ferner Bibergeil, Festschr. f. Senator 1904 (dort ausführliches Literaturverzeichnis).

Die Technik der Untersuchung der Pleuraergüsse. Die Untersuchung der Ergüsse mit den feineren hämatologischen Methoden bietet einige technische Schwierigkeiten. Diese können unter Umständen so gross werden, dass die Untersuchung zu keinem Erfolg führt. Der Wert derartiger Untersuchungen kann aber natürlich nur nach den positiven Resultaten bemessen werden. Bei der Blutuntersuchung arbeitet man mit frisch dem Körper entnommenen Zellen, nie mit degenerierten, da zugrunde gehende Blutzellen sich normalerweise nicht in der Blutbahn finden. Die Zellen der Exsudate dagegen befinden sich oft seit Wochen ausserhalb der Blutbahn, abgestorben und allen schädlichen Einflüssen preisgegeben. Selbst wenn man annimmt, dass der Aufenthalt im Exsudat die Zellen nicht schädigt, so erfolgt doch ihr physiologischer Tod statt in Milz, Knochenmark usw. im Exsudat selbst. Wir wissen, dass die Granula der Leukozyten, speziell die neutrophilen, den labilsten, am schwersten färberisch darstellbaren Zellteil vorstellen. Es wird uns daher nicht wundern, wenn die Darstellung der neutrophilen Granula in Exsudaten häufig misslingt. Die Kerngestaltung lässt ja an sich die polynukleären Leukozyten leicht erkennen, doch gibt es in Exsudaten **zwei Prozesse**, welche die Diagnose erschweren.

Die Zellen können, wenn sie nicht schnell fixiert werden, sich so stark kontrahieren, dass sie den Eindruck von Lymphozyten machen, weil infolge der Kontraktion der Kern rund erscheint. Oder die Kerne können so quellen, dass auf diese Weise eine Ähnlichkeit mit Lymphozyten erzielt wird. Seltener vorkommend, aber doch wichtig ist ein Vorgang, bei dem die polynukleäre Zelle wirklich mehrere Kerne bekommt. Die Zelle geht dann in verschiedene Teile, die sogenannte Pseudolymphozytenbildung.

Es ist wichtig, von diesen Vorgängen zu wissen, weil auf die Diagnose der Lymphozyten im Exsudate sehr wichtige diagnostische Schlussfolgerungen gebaut werden, und man daher die Zellarten kennen muss, mit denen eine Verwechselung möglich ist. Die Pseudolymphozyten können verwechselt werden mit: kernhaltigen roten Blut-

körperchen; diese unangenehme Verwechselung ist sogar offenbar Widal passiert, doch braucht man, um sich vor dieser Verwechselung zu hüten, nur daran zu denken, dass bei normalem Blutbefund keine Möglichkeit vorliegt, dass kernhaltige rote Blutkörperchen in Exsudaten erscheinen.

Zweitens mit Lymphozyten. Hierzu veranlasst der runde Kern, der von einem konzentrisch gelagerten Protoplasmasaum umgeben ist; in den meisten Fällen sichert die Breite dieses Saumes bei Pseudolymphozyten vor Verwechselung. Zum Glück finden sich die Pseudolymphozyten, wie aus ihrer Entstehung verständlich wird, hauptsächlich in Exsudaten von polynukleärem Typus, so dass der Charakter des Exsudates durch die einzelnen Zellen, die wirklich zu Verwechselung Anlass geben könnten, nicht missdeutet werden kann. Es ist aber trotzdem sorgfältig auf das Vorhandensein einzelner neutrophiler Granula bei Triazidfärbung und auf das Ergebnis der Pappenheimschen Pyronin-Methylgrünfärbung zu achten.

Eosinophile Zellen sind in Exsudaten selten und ohne diagnostische Bedeutung, ebenso die Mastzellen.

Die Lymphozyten sind nach Ehrlich durch ihre Granulalosigkeit ausgezeichnet. Wenn Michaelis und ich auch in Lymphozyten Azurgranula beschrieben haben, so ändert dies doch nichts an der diagnostischen Bedeutung des Fehlens der Granulation bei den meisten Färb-Methoden. Da die anderen Leukozyten in Exsudaten häufig auch keine nachweisbaren Granula mehr enthalten und degenerative Prozesse bei den Leukozyten vorkommen (Karyorrhexis und Karyolysis, Pyknose), so ist die Diagnose der Lymphozyten häufig nicht leicht.

Es empfiehlt sich, eine Reihe von Methoden bei der Untersuchung nebeneinander zu verwenden, besonders dann, wenn an der Natur der betreffenden Zellen Zweifel vorhanden sind (Hämatoxylin-Eosin, Triazid, Löfflers Methylenblau, die Pappenheimsche Pryoningrünmethode, May-Grünwaldsche Färbung und die Romanowski-Methode; unter Umständen gibt die Glykogenfärbung mit Joddämpfen und die vitale Färbung noch weiteren Aufschluss). Erwähnt wurde schon, dass die Epithelien in Exsudaten ausserordentlich polymorph sind und die abenteuerlichsten Gestalten annehmen können. Sie werden sehr häufig mit den grossen mononukleären Zellen des Blutes nach Ehrlich verwechselt, so auch von Widal und der grossen Mehrzahl seiner Schüler. Diese Zellen finden sich hauptsächlich in metapneumonischen und rheumatischen Exsudaten. Widal hat darauf hingewiesen, dass diese Zellen bei der gewöhnlichen tuberkulösen Pleuritis gar nicht oder nur in geringer Zahl vorkommen.

In vielen Fällen wirkt der Eiweissgehalt des Exsudats störend dadurch, dass er eine intensive Färbung des Untergrunds bewirkt. Man tut gut, das Eiweiss zu eliminieren, indem man das Exsudat zentrifugiert und die ganze überstehende eiweisshaltige Flüssigkeit weggiesst, physiologische Kochsalzlösung hinzufügt, den Bodensatz in ihr aufschwemmt und dann wieder zentrifugiert und den Bodensatz auf Deckgläschen verarbeitet. Da aber bei einer Reihe von Untersuchungen, speziell beim Nachweis von Mastzellen, der Zusatz von Wasser vermieden werden muss, so tut man gut, stets einige Deckgläschen mit dem Exsudat ohne Wasserzusatz zu beschicken.

Bei der Anfertigung der Präparate sei noch an eine oft vernachlässigte Regel erinnert, die bei der Anfertigung von Blutpräparaten als ganz selbstverständlich gilt. Man beschicke die Deckgläschen nur mit einer geringen Menge von Flüssigkeit, dass die Zellen schnell antrocknen und nicht durch langsames Eintrocknen in ihrer morphologischen Struktur schwer beschädigt, die Diagnose weiter erschweren.

Zusammenfassung. Wenn wir die Resultate der Exsudatuntersuchung kurz zusammenfassen, so gelingt es, die akut infektiösen Ergüsse von den chronischen zu trennen. **Der Befund von 50 Prozent und mehr Lymphozyten erlaubt, die Diagnose auf Tuberkulose** zu stellen. Die grosse Literatur über diesen Gegenstand hat im grossen und ganzen an diesem Endresultat **nichts** geändert. Die Lymphozytenansammlung in Exsudaten ist nicht für den tuberkulösen Prozess etwas absolut Charakteristisches. Es finden sich die Lymphozyten auch in den Spinalflüssigkeiten bei Paralyse, Tabes usw. Bei diesen Krankheiten besteht aber nur selten die Möglichkeit einer Verwechselung mit Tuberkulose, und speziell ist in der Pleura kein anderer Prozess bekannt geworden, bei dem sich Lymphozyten in der Pleura in grösserer Zahl niederliessen.

Nach einem neuen vor kurzem von Königer erschienenen Werke überwiegt bei den akuten Pleuraergüssen tuberkulöser Ätiologie fast immer die Lymphozytose. Bei chronischem Verlaufe kommen im Exsudat auch zahlreiche polynukleäre Leukzyten vor, die dann häufig degenerative Veränderungen aufweisen; bei der tuberkulösen Peritonitis ist die lymphozytäre Formel selten so rein, es kommen hier auch zahlreiche polynukleäre Leukozyten, mononukleäre Leukozyten (hier handelt es sich nach meiner Ansicht um metamorphosierte Endothelien cf. l. c.) und Endothelien vor, doch lässt sich bei Berücksichtigung der klinischen Erscheinungen auch hier der zytologische Befund für die Diagnose verwerten, ebenso noch Nestor-

Nastase Spitalul 1907. Nr. 3 der gleiche Befund bei Meningealergüssen (in 90—95 % fanden sich bei tuberkulösen Ergüssen nur Lymphozyten.

Nach der masslosen Überschätzung des Wertes dieser Befunde befinden wir uns jetzt in der Reaktionsperiode der fast kritiklosen „kritischen Unterschätzung", nachdem die morphologische Exsudatuntersuchung 3—4 Jahre hindurch ebenso wie jetzt die Konjunktivalreaktion ebenfalls unter der in Frankreich geschaffenen Nomenklatur „Zytodiagnose" die Spalten der medizinischen Fachpresse gefüllt hatte. Es scheint, dass wir heute noch deutsche Erzeugnisse mit französischem Aufdruck zurückerhalten müssen, wenn sie hier Beachtung finden sollen.

Die Zeit wird für die Bewertung der morphologischen Exsudatbefunde schon den richtigen Mittelweg zu finden wissen. (cf. auch Ettinger, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 46.)

Zum Schluss noch ein Wort über die Ausführung dieser Untersuchungen, die nach dem Mitgeteilten etwas langwierig und schwierig erscheinen. Für die wissenschaftliche Verwertung der Befunde ist es wünschenswert, dass in jedem einzelnen Fall eine möglichst grosse Reihe von Methoden angewandt wird. Für die Praxis genügt in der grossen Mehrzahl der Fälle die Färbung mit Löfflerschem Methylenblau, um bei deutlichen Lymphozytenexsudaten die Diagnose mit einer grossen Sicherheit stellen zu können. Und damit ist für praktische Zwecke die Methode so einfach, dass sie für die weiteste Verbreitung aufs wärmste empfohlen werden kann.

Die proteolytische Fermentwirkung von Exsudaten usw.

Anhangsweise sei eine Methode erwähnt, die im Prinzip dieselben Resultate gibt wie die morphologische Untersuchung von Exsudaten: die Ergebnisse sind etwas unsichere, doch ist dafür andererseits die Methode so viel mühelos, dass sie zur raschen Unterscheidung zwischen tuberkulösen und andersartigen Eiterungen mit Verwendung finden kann.

Das Verfahren besteht darin, die zu prüfenden Exsudate auf geronnenes (koaguliertes) Eiweiss (Hammelserum, Rinderserum usw.) zu bringen, auf dem die Exsudate nicht tuberkulöser Natur durch proteolytische Fermentwirkung eine Eiweissauflösung durch Peptonisierung bewirken, während tuberkulöse Ergüsse und tuberkulöser Eiter eine Verflüssigung nicht bewirken.

Die Probe wird in den Thermostaten bei 55 Grad gebracht, um bei der gewählten hohen Temperatur ein Wachstum von etwa in dem Exsudat enthaltenen Bakterien zu verhindern, damit eine Verflüssi-

gung durch bakterielle Enzyme auszuschalten, und nur die Enzyme der weissen Blutkörperchen zur Wirkung kommen zu lassen.

Die Methode ist somit eine indirekte und beruht auf dem verschiedenen Gehalt der einzelnen Leukozytentypen an peptonisierenden Fermenten. Es handelt sich um analoge Verhältnisse, wie sie bei der Guajakbläuung beobachtet werden: Es ist bekannt, dass die granulierten Leukozyten eine Bläuung bewirken, während den nicht granulierten Lymphozyten diese Fermentwirkung fehlt. Ebenso wird von dem Knochenmark einer myeloiden Leukämie das Guajak gebläut, dagegen nicht von den Zellen der lymphatischen Leukämie (auch nicht vom Knochenmark).

Es gibt ausser der Peptonisierung von erstarrtem Eiweiss noch andere Methoden, um den Gehalt des Eiters an proteolytischen Fermenten festzustellen und damit tuberkulöse und andersartige Eiterungen zu unterscheiden. Bringt man tuberkulösen Eiter in Millons Reagens, so bildet er ein festes Häutchen und zeigt keine Farbenreaktion, während nicht tuberkulöser Eiter eine Rotfärbung hervorruft. Dieser Probe entspricht wieder das Ergebnis der Biuretprobe (Heile, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55, 1904, S. 510), die bei tuberkulösem Eiter negativ, bei anderen Eiterungen positiv ausfällt. (Müller und Jochmann, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 29; Kolaczek und Müller, Deutsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 7 u. 17, Müller, Zentralbl. f. innere Med. 1907, Nr. 12.)

Es zeigt sich jedoch, dass der tuberkulöse Eiter nur dann eine negative Biuretprobe gibt, wenn nicht eine Jodoformbehandlung an der erkrankten Stelle eingeleitet worden war.

Es liegt in dieser Feststellung zugleich die Kritik des Verfahrens. Wir wissen aus den zytodiagnostischen Studien, dass bei Tuberkulose die Lymphozyten vorherrschen, und da den Lymphozyten nach all unseren Erfahrungen ein Mangel an Enzymen zukommt, wird es verständlich, dass bei den Prozessen, bei welchen die Lymphozyten das Krankheitsbild beherrschen, diejenigen Reaktionen, die durch Fermente ausgelöst werden, negativ ausfallen. Kommt es nun bei einem tuberkulösen Prozess aus irgendwelchen Ursachen, künstlich z. B. durch Jodoformeinspritzung, zu einer Leukozytenanhäufung, so fallen all diese an das Vorhandensein polynukleärer Leukozyten gebundenen Fermentreaktionen positiv aus. Das geronnene Serum wird dann verflüssigt, mit Millons Reagens erhält man Rotfärbung, und die Biuretprobe wird positiv. Daraus ergibt sich, dass zunächst nur das Fehlen der Fermentreaktionen eine diagnostische Bedeutung hat, während ein positiver Ausfall sich sehr wohl bei tuberkulösen Affektionen finden kann, wenn durch chemische Mittel

oder durch Mischinfektion oder sonstwie eine banale Leukozytose zustande gekommen ist.

Auch der negative Ausfall der Fermentreaktionen hat nur eine bedingte Beweiskraft, und es liegt in der Natur der Sache, dass der morphologischen Untersuchung eine grössere Bedeutug zukommen muss, da das Vorherrschen der Lymphozyten diagnostische Schlüsse erlaubt, die nicht immer bei der Fermentreaktion erhalten werden können, da die Fermentreaktionen **nur dann negativ** ausfallen, wenn fast gar keine intakten polynukleären Leukozyten vorhanden sind. Trotzdem kann diese sehr bequeme Methode zur Ergänzung und Kontrolle der anderen Methoden mit Erfolg Anwendung finden.

Die Inoskopie.

Als Inoskopie[1]) wird eine Methode bezeichnet, welche den Zweck hat, den Nachweis der in einem Exsudat oder Transsudat enthaltenen Bakterien, speziell der Tuberkelbazillen, zu erleichtern, und zwar unter Benutzung der meist spontan sich abspielenden Fibringerinnung. Der Nachweis speziell von Tuberkelbazillen in einem Exsudat ist, wie allgemein bekannt, oft schwierig, so dass der Satz in der Klinik Gültigkeit hatte: Freibefinden eines Exsudats von Bazillen überhaupt spricht für dessen tuberkulöse Ätiologie. Es ist diese Erfahrung dadurch zu erklären, dass sich die Bazillen, speziell aber die Tuberkelbazillen, meist nur vereinzelt in Exsudaten vorfinden.

In neuerer Zeit hat man in einer ziemlich grossen Zahl von Fällen Tuberkelbazillen in Exsudaten durch den Tierversuch am Meerschweinchen nachgewiesen, doch ist der negative Ausfall des Versuches darum nicht absolut beweisend für das Fehlen von Tuberkelbazillen, weil die Virulenz der Tuberkelbazillen gelitten haben kann. Ausserdem wird der Wert des Tierversuchs für den praktischen Gebrauch dadurch herabgesetzt, dass er erst nach einigen Wochen Resultate liefern kann.

Durch die an anderer Stelle erwähnten Methoden der Drüsenquetschung und der Tuberkulineinspritzung einige Tage nach der Injektion der verdächtigen Flüssigkeit gibt der Tierversuch schnellere, wenn auch nicht immer absolut zuverlässige Resultate.

---

[1]) Diese interessante Methode ist in neuerer Zeit in Vergessenheit geraten, da die Nachuntersucher nicht so günstige Resultate mit ihr bekommen haben, wie ihr Autor Jousset. Ihre theoretische Basis ist gut und bei wissenschaftlichen Untersuchungen, bei der alle Methoden benutzt werden, um rätselhafte Krankheitsbilder zu klären, verdient sie, Anwendung zu finden. Die Inoskopie könnte auch bei den Sputumanreicherungsverfahren mit in Anwendung gezogen werden.

Die Methode, die Exsudate zu zentrifugieren, führt darum oft zu keinem Ziele, weil die wenigen Bazillen in einer viskösen Flüssigkeit von ziemlich hohem spezifischen Gewicht sich befinden, so dass diese sich beim Zentrifugieren nicht zu Boden setzten. Die Koagulation dagegen reinigt das Exsudat fast völlig von allen morphotischen Bestandteilen, wie sich z. B. auch daraus ergibt, dass Jousset nach Injektion des Gerinnsels bei Tieren ebenso viele positive (Infektions-) Resultate erhielt, wie Dumany, der Gerinnsel und Serum gleichzeitig injizierte.

Aus dem Gerinnsel befreit nun Jousset die Bazillen dadurch dass er das Gerinnsel künstlich auflöst. Nach verschiedenen Versuchen mit Alkalien usw. erschien ihm als das beste Verfahren die künstliche Verdauung nach folgendem Rezept:

Pepsin (s. d.)	1—2 g	Diese Flüssigkeit hält sich 3 bis 4 Wochen. Sie lässt die Leukozytenkerne und die Bakterien intakt und vernichtet die Virulenz der Tuberkelbazillen nicht völlig.
Glycer. / Acidi hydr. (s. d.)	10,0	
Fluornatrium	3,0	
Aqua dest.	1000,0	

Das Gerinnsel muss ordentlich mit Wasser ausgewaschen werden, da die Anwesenheit von Serum die Verdauung sehr verlangsamt. Die Verdauung wird im Thermostaten bei 38° C vorgenommen. Alle halbe Stunden wird die Masse geschüttelt, die Verdauung vollzieht sich dann in 2—3 Stunden. An Stelle des Aufenthalts im Thermostaten kann man die Mischung im Wasserbade kurze Zeit auf 50° erhitzen.

Die verdaute Masse wird dann zentrifugiert; aus dem geringen Niederschlage werden Ausstrichpräparate hergestellt.

Man benutzt zur Untersuchung am besten das Gerinnsel von einigen 100 ccm Exsudat.

Die Inoskopie des Blutes wird in analoger Weise vorgenommen, nur wird das Blut gleich nach der Punktion in 150—200 ccm sterilen Wassers eingelassen.

Nicht koagulierbare Flüssigkeiten werden durch Zusatz von Pferdeblut koagulierbar gemacht (Urin, Aszitestranssudat usw.). Die Ergebnisse der Methode sind folgende: In 23 Pleuralflüssigkeiten, von denen 17 klinisch nicht tuberkuloseverdächtige Personen betrafen, fand Jousset 23 mal Tuberkelbazillen. Unter 12 Peritonealergüssen unbekannter Ätiologie fand er 8 mal Tuberkelbazillen und merkwürdigerweise 3 mal in Fällen, in denen nach ihrem klinischen Bilde usw. sicher eine alkoholische Leberzirrhose diagnostiziert

worden war. Die Autopsie zeigte in allen drei Fällen tuberkulöse Veränderungen.

In zwei Fällen von akuter Tuberkulose und in drei Fällen von subakuter fand er im Blute Tuberkelbazillen, in gleicher Weise konnte er in zwei Fällen von Arthritis das Vorhandensein von Gonokokken nachweisen.

Schon in vivo soll ein der Gerinnung analoger Vorgang vorkommen und einen Verteidigungsakt des Organismus vorstellen[1]: die fibrinreichen Exsudate sollen oft die bazillenärmsten sein. Die Zahl der Bazillen variiert derartig, dass man bisweilen Tausende und bisweilen nach langem Suchen nur einzelne findet. Sind die Bazillen wenig zahlreich, findet man sie im allgemeinen frei, bisweilen jedoch um einen Leukozytenkern geschart, um den sie auch vor der Verdauung lagen und noch jetzt liegen geblieben sind, wo das Protoplasma durch die Verdauung aufgelöst ist und nur der Kern übrig geblieben ist.

Über die Färbbarkeit ist zu sagen, dass die Bazillen der Exsudate schlechter der Entfärbung Widerstand leisten, und man daher die Entfärbung vorsichtig vorzunehmen hat. Der Autor glaubt, dass diese Erscheinung nicht auf die Verdauung zurückzuführen ist, sondern eine Folge des Aufenthaltes in dem pleuritischen Exsudat ist.

Die Inoskopie hat den Vorzug vor anderen Methoden, dass sie direkt die Tuberkelbazillen konstatiert. Die direkte bakteriologische Untersuchung der Exsudate wurde bisher nur darum unterlassen, weil die vielfachen Misserfolge ihre Anwendung verboten. Die Impfung des Meerschweinchens hat vor der Inoskopie den Vorzug, dass letztere kein Mass für die Virulenz der Bazillen eines Exsudates gibt, und es doch unter Umständen sehr wichtig sein kann, zu wissen, ob die Tuberkuloseinfektion sehr virulent oder weniger virulent ist. Daher ist in vielen Fällen die Verbindung der Inoskopie mit der Meerschweinchenimpfung als eine gute Methode der Untersuchung der Exsudate auf Tuberkelbazillen anzusehen. Für den Urin bleibt bei der Inoskopie die Schwierigkeit der Unterscheidung der Pseudotuberkelbazillen von den Tuberkelbazillen bestehen, und ist daher hier die Methode nur mit Einschränkung anwendbar.

---

[1]) Im Gegensatz hierzu nimmt Wright an, dass die Gerinnung den Zutritt der Opsonine erschwert und versucht, durch therapeutische Verwendung von Natr. citricum Gerinnungsprozesse zu verhindern, damit die Schutzstoffe des Saums zu dem Krankheitsherde hinzutreten können. Aus dem gleichen Grunde hält er die Dünnflüssigkeit des Blutes für vorteilhaft.

Schlussbemerkungen zum klinischen Teil.

Wir haben die klinischen Untersuchungsmethoden an die Spitze gesetzt, weil wir sie nach wie vor für die Basis einer Krankenuntersuchung auf Tuberkulose halten. Das dringende Bedürfnis nach eindeutigen Hilfsmethoden zeigt die tägliche Erfahrung; es zeigt sich aber besonders in klinischen Hinweisen von grosser Unsicherheit, welche bekannte Tuberkuloseärzte gegeben haben, um einen Verdacht auf Tuberkulose zu begründen. Die Vieldeutigkeit derartiger Symtome würde das Krankheitsbild der Anämie, Chlorose und Gastritis einfach in dem Begriff der Tuberkulose aufgehen lassen.

So klärt Eckstein, Prager med. Wochenschr. 1907, Nr. 28, in einer Arbeit, „über einige äusserlich wahrnehmbare Zeichen der Tuberkulose", ein düsteres Glänzen der Augen, eine sehr feine, zarte Behaarung auf der Stirne und dem Rücken und ein eigentümlich schmutziges, weisses Sekret im inneren Augenwinkel für verdächtig auf Tuberkulose. Bernheimer und Dieulapart in einem Aufsatz La prètubercoulose, Z. f. T., Bd. XI, H. 5, eine Rötung der Rachenschleimhaut (!), eine Zunahme der Atemfrequenz, eine Polyurie, manchmal mit Phosphaturie, manchmal mit Subazidität des Harnes verbunden, Dyspepsie, eventuell mit Husten und Erbrechen verbunden, für Symptome der Prätuberkulose. „Die mittlere Temperatur ist erhöht, es stellt sich langsame, aber anhaltende Abmagerung ein; die von der Tuberkulose bedrohte Lunge arbeitet beim starken Sprechen fühlbar; die Arme sind besonders lang, der Brustkorb ist schmal, das Herz ist klein, die Arterien sind eng, oft findet man neuralgische Schmerzen der unteren Extremitäten. Die Stimmung ist peutimental. Der Prätuberkulöse sucht die Einsamkeit auf und zeigt reizbare Schwäche".

In einer Art und Weise, wie man es wohl selten findet, sind hier Symptome, die manifeste Tuberkulose anzeigen, mit den nichtsagendsten zusammengestellt, um „Prätuberkulose" diagnostizieren zu können. Ich glaube nicht, dass von solchen Zeichen die Klinik bei ihrer Aufgabe, die Frühdiagnose der Tuberkulose zu stellen, grossen Gewinn wird ziehen können.

So beweisen solche Übergriffe über das hinaus, was die klinische Untersuchung zu leisten vermag, am besten die Notwendigkeit von Hilfsmethoden für die Klinik bei der Frühdiagnose der Tuberkulose.

Zu ähnlichen, wenn auch nicht so drastischen Konsequenzen, wie bei den erwähnten Symptomen führt die Überschätzung des Grancherschen Zeichens (Verminderung des Vesikuläratmens über einer Spitze als Zeichen einer tuberkulösen Erkrankung) cf. Soc. des hôp. Paris. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 536. Lemoine fand unter 945 gesunden Soldaten das Zeichen 64 mal und nur 7 erkrankten an Tuberkulose.

Die weitere Entwickelung der Tuberkulose-diagnostik.

Die Klinik in ihrem dringenden Bedürfnis nach Hilfsmethoden erhoffte Hilfe von der theoretischen Forschung, von der machtvoll sich entwickelnden Immunitätslehre.

Die Zahl der in den letzten Jahren über Tuberkulosediagnostik erschienenen Arbeiten zeigt für sich allein, dass ein Bedürfnis nach Methoden vorliegt, welche die klinische Untersuchung ergänzen und die Möglichkeit einer Frühdiagnose gewähren.

Die Diagnostik der Anfangsstadien der Tuberkulose, deren Erkennung am wichtigsten ist, ist zwar weiter vorgeschritten, als sie durch die alte Wiener Schule, durch Skoda und Traube gebracht worden ist; zunächst durch die Entdeckung der Tuberkelbazillen. Man glaubte die Frage endgültig gelöst, als Koch in jener denkwürdigen Sitzung der Berliner physiologischen Gesellschaft die Entdeckung des Tuberkelbazillus mitgeteilt hatte, in der grandiosen Geschlossenheit und Lückenlosigkeit der Befunde für immer ein klassisches Muster wissenschaftlicher Publikation. Es sollte hiermit eine Epoche der exakten Naturwissenschaft in der klinischen Diagnostik eingeleitet sein. Die grosse Entdeckung konzentrierte nun alle Aufmerksamkeit der Forscher auf sich. Die Diagnose der Tuberkulose wurde allein auf den Befund von Tuberkelbazillen basiert: wo kein Tuberkelbazillus gefunden wurde, nahm man auch keine Tuberkulose an. In dieser rein bakteriologischen Ära mag die klinische Untersuchung, die keine spezifischen Erkennungszeichen der Tuberkulose bietet, manchmal etwas vernachlässigt worden sein, und in Erinnerung an diese miterlebte Periode ist es zu verstehen, wenn noch vor kurzem Kliniker, wie z. B. Krönig, mit einer gewissen Genugtuung feststellen konnte, dass die klinischen Untersuchungsmethoden sich auf die Dauer den bakteriologischen überlegen gezeigt haben und von neuem zur Anerkennung gelangt sind. Die Leistungen einer Methode mögen ja leicht zeitweise die anderen Methoden vernachlässigen lassen, aber die Schwierigkeit der diagnostischen Synthese wird stets dazu führen, die alten Methoden wieder in ihre berechtigte Stellung einzusetzen, da nur durch Anwendung aller überhaupt verfügbaren diagnostischen Methoden das klinische Bild, wie ein Mosaik aus sich ergänzenden Steinchen, der Wahrheit annähernd entsprechend zusammengesetzt werden kann.

Hierin liegt zugleich die erschöpfende Antwort auf die vorhin aufgeworfene Frage nach der Notwendigkeit einer neuen Methode.

Das Zurücktreten der Bewertung des Tuberkelbazillenbefundes in der Diagnostik hängt mit der in Deutschland einsetzenden Heilstättenbewegung zusammen, durch welche zum erstenmal ein grosses Material zur Beurteilung über Heilerfolge und Heilbarkeit der Tuberkulose zusammenkam. Vorher hatten nur die praktischen Ärzte, speziell die in den Hausarztstellen befindlichen, über ein brauchbares Material in dieser Frage verfügt.

Es ist jetzt eine Strömung vorhanden, welche die Bedeutung der Heilstätten gering schätzt, und die Frage nach der Heilbarkeit der Tuberkulose, wenigstens der Lungentuberkulose leugnet. An dieser Stelle haben wir hierauf nicht weiter einzugehen. Diese Strömung gegen die Heilstätten ist aber eine Folge der unbestreitbaren Tatsache, dass sich die vielleicht zum Teil übertriebenen Hoffnungen nicht erfüllt haben. Doch sind die Heilstätten nicht vergeblich errichtet worden, wenn aus ihnen nur die Lehre hervorgegangen wäre, dass die Heilbarkeit der Tuberkulose absolut an die **Frühdiagnose** geknüpft ist. Je früher die Diagnose gestellt wird, um so besser sind die Heilungschancen. Man war also zur Erzielung besserer Erfolge genötigt, die Diagnostik zu verbessern. Während man im Anfang von der scheinbar richtigen Voraussetzung ausging, dass es nicht empfehlenswert sei, empfängliche suspekte Individuen — noch ohne nachweisbare Tuberkulose — einer eventuellen Infektion gerade in den Heilstätten selbst auszusetzen, und die Aufnahme in die Heilstätten sogar von dem Nachweis von Tuberkelbazillen im Sputum abhängig machte, ist man gerade auf Grund der in den Heilstätten gesammelten Erfahrungen von diesem Standpunkt abgekommen und ist in das entgegengesetzte Extrem verfallen.

Auf die Auswahl führte man zum grössten Teil die ungünstigen Resultate zurück; man erkannte, dass Tuberkulöse mit Bazillen im Sputum nicht die *initialen Fälle* vorstellen. Diese Erkenntnis macht dem Verständnis keine Schwierigkeiten, wenn der Kliniker sich die anatomischen Verhältnisse ins Gedächtnis ruft. Gleichgültig, wo der Tuberkelbazillus sich niederlässt, ob in kleinen Gefässen, ob in der Submukosa oder im intraalveolären Gewebe, auf keine Weise kann er im ersten Anfang in die Aussenwelt gelangen, er führt zur Bildung eines kleinen Tuberkels, welcher, wenn er in einem kleinen Bronchus oder Bronchiolus sitzt, ev. zum ateloktatischen Kollaps eines kleinen Alveolarbezirks führt. Zu einem Erscheinen von Tuberkelbazillen im Sputum kann es erst kommen, wenn die Tuberkelbazillen oder deren Stoffwechselprodukte eine Verkäsung herbeigeführt haben, welche unter Durchbrechung der Mukosa die Tuberkelbazillen in den Bronchus und damit zur Expektoration bringt.

Wenn man neuerdings geschlossene und offene Tuberkulose unterscheidet, so wird vielfach damit ausgedrückt, ob es bei einer Tuberkulose zur Mischinfek-

tion gekommen ist oder nicht. Im strengen anatomischen, klinischen und bakteriologischen Sinne ist eine Tuberkulose allerdings als eine offene von dem Augenblick an zu betrachten, wo Tuberkelbazillen im Sputum erscheinen, und von diesem Augenblicke an ist auch der Mischinfektion die Pforte geöffnet. Die Schwierigkeit, einen tuberkulösen Spitzenkatarrh zu diagnostieren, ohne dass Tuberkelbazillen gefunden sind, ist gross. Darum ist zu bedauern, dass bei der wirklichen Frühdiagnose der Tuberkelbazillennachweis meist nicht benützt werden kann. Alle die Methoden, die in diesem Buche besprochen wurden, dienten in erster Reihe dazu, für diesen diagnostischen Verlust einen Ersatz zu bieten.

Für die Diagnostik der vorgeschrittenen Fälle von Lungentuberkulose besteht kein so grosses Bedürfnis nach verfeinerten Methoden, wie für die der Anfangsstadien, da die bisher vorhandenen und allgemein angewandten vollkommen ausreichend sind; die Ergebnisse der physikalischen Untersuchung sind hier meist eindeutig. Auch findet man mit fast absoluter Regelmässigkeit Tuberkelbazillen im Sputum. Es ist dies von Bedeutung, da, wie wir noch sehen werden, die feinsten neuen Methoden gerade in den vorgeschrittenen Fällen versagen.

Dagegen bereiten ausser der Frühdiagnose der Lungentuberkulose die selteneren Formen von nicht in den Lungen lokalisierter Tuberkulose: tuberkulöse Meningitis, die Pleuritis tuberculosa, die Bauchfelltuberkulose und vor allem die allgemeine tuberkulöse Infektion, die Miliartuberkulose unter Umständen die allergrössten diagnostischen Schwierigkeiten. Man muss an einem grossen Material sehen, wie oft in gut geleiteten Hospitälern nicht diagnostizierte Miliartuberkulosen zur Sektion kommen, und wie oft eine Miliartuberkulose vermutet wird, ohne dass sie vorliegt, und wie oft — dem Anfänger kaum verständlich — die Diagnose zwischen Typhus, Sepsis und Miliartuberkulose schwankt. Hier besteht schon seit langem eine andere und wahre Form der Ophthalmo-Diagnostik, indem man fast nur bei dem Auftreten von Tuberkeln in dem Augenhintergrund eine gesicherte Diagnose zu stellen vermag.

Diagnostische Schwierigkeiten macht unter Umständen auch die lokale Hauttuberkulose infolge ihrer Ähnlichkeit mit einer Reihe anderer Hautaffektionen. Auch die ätiologischen Beziehungen zwischen Drüsentuberkulose, Skrofulose und Pseudoleukämie sind noch heute Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen.

Für alle diese Fälle ersehnt die Klinik seit langem noch weitere Methoden, die den Arzt bei der klinischen Diagnostik unterstützen. Die Klinik suchte diese Unterstütz ng bei den spezifischen Methoden, welche die Kochsche Entdeckung des Tuberkulins und die Entwickelung der Immunitätsforschung darbot: in wechselnder Reihe erscheint die Agglutinationsmethode, die Opsoninbestimmung, die Komplementbindung.

Es gibt wenig Entdeckungen, die so viel Stoff zu literarischer Betätigung geliefert haben, wie die des Tuberkulins. Noch heute wogt der Kampf um seine diagnostische und therapeutische Bedeutung.

Und dann wieder haben die neuen Tuberkulinlokalreaktionen in den 1³/₄ Jahren ihres Bestehens eine unübersehbare Literatur hervorgerufen, zugleich ein Zeichen der Extensität der heutigen medizinischen Publizistik.

Die Arloingsche Agglutinationsmethode.

Die Arloingsche Agglutination basiert prinzipiell auf der Gruber-Widalschen Reaktion der Agglutination von Typhusbazillen durch Immunserum (speziell durch Serum von Typhuskranken); die günstigen diagnostischen Resultate, die man bei der Typh sinfektion mit der Agglutinationsprobe gemacht hat, luden zu einer Übertragung der Methode ein, besonders als mit der Agglutinationsmethode bei Paratyphus-, Koli- und verwandten Bakterien ebenfalls sehr gute Ergebnisse erzielt wurden. Es stehen aber der diagnostischen Verwendung der Agglutination sogar schon beim Typhus gewisse Schwierigkeiten entgegen; es muss das frühere Überstehen einer Typhusinfektion ausgeschlossen werden — was nicht immer möglich ist —, um diagnostische Schlussfolgerungen zuzulassen. Auch bei mit Ikterus einhergehenden Krankheiten kommen bedeutende Steigerungen des Titers vor, es gibt eine **Gruppenagglutination**; auch das Serum des Normalen agglutiniert, wenn auch nicht sehr bedeutend, doch so, dass die Differenz nur eine quantitative ist. Schliesslich ist ein Zusammenhang zwischen Höhe der Agglutination und dem Ausgang der Erkrankung in keiner Weise festzustellen, es können Individuen mit sehr niederem Agglutinationstiter die Infektion überwinden und Individuen mit sehr hohem Titer ad exitum gelangen.

Zu alledem kommt dann noch die Schwierigkeit, dass die Agglutination ein Vorgang ist, der zwanglos nur an beweglichen Bakterien zu beobachten ist, da die Agglutination ja darin besteht, dass die Geisseln konglutieren und auf diese Weise die Häufchenbildung herbeiführen. Doch liess sich diese Schwierigkeit überwinden, als man erkannte, dass eine Agglutination auch an abgetöteten, also geisselfreien Bakterien zu beobachten ist: Agglutination der abgetöteten Typhusbazillen nach Bordet und Ficker. Es wird diese auf den ersten Eindruck frappierende Erscheinung verständlich durch die Tatsache, dass sich neben den Agglutininen auch stets Präzipitine finden, und dass das Klarwerden der Flüssigkeit bei den abgetöteten Bakterien ein Präzipitationsvorgang ist, bei dem die abgetöteten Bakterien in Häufchenform zu Boden gerissen werden. (Es sei erwähnt, dass neuerdings die Fickermethode Widerspruch gefunden hat. Schrumpf, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 51.)

Bei den Tuberkelbazillen eine Agglutination festzustellen, bereitete besondere Schwierigkeiten. Die Tuberkelbazillen haben bei ihrem langsamen Wachstum die Eigentümlichkeit, schon spontan sich in Häufchen anzuordnen, und derartig gewachsene Kulturen sind zur Feststellung eines Agglutinationsvorganges natürlich nicht zu brauchen. Es wurde dies erst möglich, als es gelang, mit einer ziemlich mühsamen Technik agglutinable Tuberkelbazillenkulturen zu schaffen, die sogenannte homogene Tuberkelbazillenkultur von Arloing und Courmont. Durch fortwährendes Umschütteln während des Wachsens werden in flüssigen Nährmedien Kulturen gewonnen, in denen die Bakterien einzeln liegen.

Die Methode ist vielfach angewandt worden, die Resultate waren nicht genügend sicher, auch war die Prozedur für die Praxis zu schwierig: es fand sich kein organischer Zusammenhang zwischen Agglutinationstiter und Krankheitszustand. Zurzeit wird die Methode nur relativ wenig benutzt[1]). (cf. Arloing und Courmont, Ber. des Kongresses z. Bek. der Tuberkulose, Berlin 1899, p. 229. Beck und Rabinowitsch, Deutsch. med. Woch. 1900, Nr. 25, p. 400; 1901, Nr. 10, p. 145.)

Eisenberg-Keller cit. nach Dluski polnisch Krakau 1902. Karwacki, Sur un nouveau réactif pour l'agglutination. Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 9, H. 3.

In Deutschland ist nur Romberg in gewissem Sinne ein Anhänger der Methode. Doch haben 1905 auf dem internationalen Tuberkulosekongress zu Paris, T. I, S. 337—373, eine ganze Reihe französischer und englischer Kliniker für die Methode sich ausgesprochen (Hawthorn, Bardet, Humbert, Saburéanu, Salmon u. a.).

Betreffend der Technik cf. R. Koch, Deutsch. med. Woch. 1901, Nr. 48.

In der Sitzung der Pathol. society of New York vom 16. Okt. 1908 sprach sich Courmont wieder sehr hoffnungsvoll über die Agglutinationsmethode aus.

Es wäre sehr zu begrüssen, wenn es gelingen sollte, die Methode zu einem zuverlässigen Hilfsmittel der Tuberkulosediagnostik auszuarbeiten, da sie eine der wenigen ist, welche ein quantitatives Arbeiten gestattet.

---

[1]) Im Gegensatz zu Arloing, Courmont und Koch fand z. B. Gescheit, Orvosi Hetilap 50 (S. 463), die Agglutinationsfähigkeit mit der Progredienz der Krankheit ansteigend

im I. Stadium 26 %,
im II. Stadium 87 %,
im III. Stadium 100 %.

Die Komplementbindung in ihrer Anwendung auf die Tuberkulose-Diagnostik. Wassermann, Bordet, Gengou.)

Er war von vornherein ganz selbstverständlich, dass man versuchen würde, die Methode der Komplementbindung, die bei der Syphilisdiagnose so grosse praktische Erfolge aufzuweisen hat, auch auf die Diagnose der Tuberkulose anzuwenden, umsomehr, als ihre theoretische Grundlage sie geeignet erscheinen liess, auch bei der Tuberkulose Anwendung zu finden.

Die Methode besteht bekanntlich darin, dass man ein sogenanntes „Antigen", d. i. ein Stoff meist bakterieller Herkunft, der einem Tierkörper einverleibt, die Produktion eines Reaktionsstoffes hervorruft mit diesem Reaktionsstoff (Antikörper) in vitro zusammenbringt, und die Verbindung beider Stoffe eine so starke Affinität zum Komplement bekommt, dass sie das Komplement (Komplementbindung) an sich reisst, so dass in der betreffenden Flüssigkeit kein Komplement mehr vorhanden ist (dieser Reaktionsstoff wird meist als Antikörper bezeichnet, doch ist der Ausdruck Reaktionsstoff vorzuziehen, weil die Bezeichnung als Antikörper häufig zu der irrtümlichen Analogisierung mit einem Antitoxin verleitet). Wird dann ein sog. hämolytisches System (s. weiter unten) zugebracht, so kann keine Hämolyse eintreten, weil, wie schon erwähnt, kein Komplement mehr disponibel ist. Da man ja das Komplement nicht sehen kann, wird in praxi umgekehrt aus dem Ausbleiben der Hämolyse auf die Bindung des Komplements durch die Verbindung (Antigen-Antikörper) geschlossen.

Bei der Anwendung auf Tuberkulose würde sich die Methodik des Komplementbindungsversuches also folgendermassen gestalten:

1. Das Antigen. Antigene wären hier Derivate von Tuberkelbazillen, wie z. B. Tuberkulin, Verreibung tuberkulöser Gewebe etc. Man verwendet z. B. 0,5 ccm Alttuberkulin Koch, daneben 5 und 10 mal verdünntes Alttuberkulin Koch ebenfalls je 0,5 ccm.

2. Reaktionsstoffe (Antikörper). Es ist dies das hypothetische unter der Einwirkung von Tuberkelbazillen im Körper eines Tuberkulösen entstandene Reaktionsprodukt, dessen Vorhandensein eben aus der Tatsache der Komplementbindung erschlossen werden soll. Man setzt, um auf das Vorhandensein dieser Reaktionsstoffe zu untersuchen, abgestufte Mengen des Serums des betreffenden zu untersuchenden Individuums hinzu, etwa 0,1 bis 0,5 ccm.

3. Das Komplement. Als Komplement wird in üblicher Weise gewissermassen nach einem freiwilligen Übereinkommen 1 ccm eines frischen Meerschweinchenserums benutzt, das im Verhältnis 1 : 10

verdünnt wurde. Die Wirksamkeit des Komplements muss stets in einem Kontrollversuch mit einem hämolytischen System ausprobiert werden.

4. Das hämolytische System. Das hämolytische System setzt sich aus zwei Bestandteilen zusammen. Man nimmt erstens 1 ccm einer durch mehrfaches Zentrifugieren und Auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung vom Serum befreiten 5%igen Hammelblutkörperchenlösung. Hierzu setzt man die doppelte Menge der zur Hämolyse ausreichenden Dosis eines Immun-Serums, das für Hammelblutkörperchen auflösend wirkt und das durch Injektion von gewaschenen Hammelblutkörperchen bei einem Tiere, meist einem Kaninchen, erhalten worden ist.

Man bringt Bestandteil 1 und 2 zusammen, lässt sie 1/4 bis 1/2 Stunde im Brutschrank bei 37° aufeinander einwirken, fügt das Komplement hinzu, stellt die Mischung wieder 5 Minuten in den Brutschrank und fügt dann das hämolytische System hinzu.

Zur exakten Ausführung der Versuche sind eine weitere Reihe von Kontrollen erforderlich, auf welche hier nicht eingegangen werden soll.

Und die Ergebnisse dieser Methodik? Die von Wassermann und seiner Schule erzielten Ergebnisse lassen eine Verwendung der Methodik zur Diagnose der Tuberkulose nicht zu, weil nach ihnen die Reaktionsstoffe im Serum des Tuberkulösen — die von ihnen als Antituberkuline bezeichnet werden — sich nur bei solchen Tuberkulösen finden sollen, welche speziell längere Zeit mit Tuberkulin therapeutisch behandelt worden waren. Aus verschiedenen Gründen scheint dieser Befund nicht allgemein gültig zu sein, d. h. wir nahmen an, dass das sog. Antituberkulin sich auch bei nicht mit Tuberkulin vorbehandelten Kranken finden müsste, und tatsächlich fanden eine ganze Reihe von Autoren Czastka, Wien. klin. Woch. 1908 Nr. 24 Cohn, Berl. klin. Woch. 1908 Nr. 28, Weil und Strauss, Wien. klin. Woch. 1908 Nr. 29, Wolff-Eisner und Ascher, Wien. klin. Woch. 1908 Nr. 37 bei nicht mit Tuberkulin vorbehandelten Tuberkulösen Komplementbindung (resp. nach der Wassermannschen Bezeichnung Antituberkulin.) Aber auch nach den Ergebnissen von Czastka, Cohn, Weil und Strauss ist die Komplementbindungsmethode nicht diagnostisch zu verwenden, weil das Ergebnis bei initialen Fällen von Tuberkulose ein negatives ist. Nun haben aber unsere eigenen Untersuchungen (s. o.) auch im ersten Stadium der Tuberkulose ganz befriedigende Resultate ergeben, besonders dann, wenn man sich nicht auf ein Antigen beschränkte, sondern bei jeder Versuchsreihe mehrere Antigene gleichzeitig (Alttuberkulin, Neu-

tuberkulin, Verreibung tuberkulöser Gewebe etc.) in verschiedensten Konzentrationen in Anwendung brachte. Aber auch nach unseren Versuchen ist der diagnostische Wert der Komplementbindungsmethode nur ein bedingter, da wir bei gleicher Methodik eine positive Komplementbindung nicht nur bei Tuberkulose, sondern auch bei syphilitischen und bei an anderen Infektionskrankheiten leidenden Individuen fanden.

Auch Landmann hat über Befunde berichtet, die gegen eine Spezifizität der Komplementbindung sprechen. (Tuberkulose Ärztetag in München 1908.) Er erhielt mit Bouillon und Lungenextrakt Tuberkulöser ebenso mit Bouillon und Sarkomlungenextrakt Komplementbindung.

Much, Med. Klinik 1908, Nr. 28 und 29, äussert sich hierüber. Die Luesreaktion durch Komplementbindung ist ein nicht spezifischer Vorgang. Sie ist eine kolloidale Fällungsreaktion zwischen gewissen lazithinartigen Kolloiden des Extrakts und den Globulinen des Serums. Die Globuline haben im Luesserum (und auch in dem Serum bestimmter anderer Krankheiten) eine grössere Labilität und verursachen dadurch eine grössere Fällungszone. — Neben der supponierten Labilität der Globuline ist nach unserer Ansicht ihre Vermehrung bei Lues und Infektionskrankheiten anzuführen, so dass die Präzipitationsreaktion nach Klaussner und die Komplementbindung in letzter Instanz auf derselben Ursache beruhen würde.

Weiter spricht gegen die diagnostische Verwertbarkeit der Methodik bei der Tuberkulose noch besonders die Tatsache, dass bei sicher ausgeheilten alten Herden die Komplementbindungsreaktion positiv ausfallen kann.

So kommt vorläufig für die Diagnose der Tuberkulose die Komplementbindungsmethode nicht in Betracht und wird sich dies voraussichtlich auch in Zukunft nicht ändern. Es war aber nötig, an dieser Stelle auf die Nichtverwertbarkeit einer so viel angewendeten und besprochenen Methode hinzuweisen, um so mehr, als wir im theoretischen Teil mehrfach auf die Ergebnisse der Komplementbindungsmethode werden zurückgreifen müssen. Den gleichen Standpunkt vertrat Wassermann betreffs der Anwendbarkeit der Komplementbindungsmethode anlässlich der „neuen Entdeckung“ Marmoreks (die nichts weiter darzustellen scheint, als eine Benutzung der Komplementbindungsmethode), in der Tagespresse (Berl. Tageblatt, Abendausgabe, 9. XII. 1908) das Wort ergriff (ebenso Bauer, Münch. med. Woch. 1909, Nr. 2).

Es ist hiermit natürlich nicht das letzte Wort gesprochen. In der erwähnten Arbeit nehmen wir ja an, dass bei der Komplementbindung doch die

Möglichkeit besteht, dass neben nichtspezifischen auch spezifische Bindung durch Ambozeptoren vorliegt (cf. auch meine Ausführungen, Med. Klinik 1908, Nr. 11). Christian und Rosenblat (Münch. med. Woch. 1908, Nr. 39) nehmen eine spezifische Komplementbindung durch Ambozeptoren (ganz entsprechend der schon in der ersten Auflage von mir geäusserten Anschauung) an und zeigen, dass Ambozeptorenbildung nicht mit der Agglutininbildung parallel geht und dass das tuberkulös infizierte Meerschweinchen spontan keine Ambozeptoren produziert. Sie wählen als Antigen minimale Dosen, z. B. 0,1 cm einer Emulsion zerriebener Tuberkelbazillen (5 mg auf 1 ccm), ebenso auch Engel und Bauer, Münch. med. Woch. 1908, Nr. 44, welche die Technik in der Weise abänderten, dass sie die minimalste Menge von Antigen (Tuberkulin) bestimmten, mit der das Serum noch Komplementbindung gibt. Diese fanden „Antikörper" wieder nur nach Behandlung mit Tuberkulin (bei Kindern, ebenso Christian und Rosenblat bei Meerschweinchen). Ob diese Technik einwandfrei ist, können erst weitere Untersuchungen erweisen.

Die Diagnose tuberkulöser Exsudate scheint mittelst der Komplementbindungsmethode nicht möglich zu sein. cf. Meyer (Deutsch. med. Woch. 1908 Nr. 20), der bei 8 sicher tuberkulösen Exsudaten keinen Befund erheben konnte. Das gleiche berichtet Hirschfeld (Berl. klin. Woch. 1908. S. 1156) und S. Cohn, (Berl. klin. Woch. 1908 Nr. 28), nur Bruck (Deutsche med. Woch. 1906 Nr. 24) hatte ein positives Resultat. Ist tuberkulöses Antigen in diesen Exsudaten überhaupt nicht enthalten? Wahrscheinlich nur in zu geringer Menge, welche die Komplementbindungsmethode nicht nachzuweisen vermag. Die Ermöglichung des Nachweises in Exsudaten würde nicht nur eine theoretische, sondern auch eine praktische Bedeutung haben.

Eine Theorie der „Ophthalmoreaktion", die diese prinzipiell der Komplementablenkung annähert, haben Calmette, Massol, Breton, Academie des sciences 30. III. 1908, ausgearbeitet. Sie zeigen, dass Tuberkelbazillen eine Affinität zum Lezithin haben und nehmen an, dass das Serum Tuberkulöser Lezithin enthält, während es im Serum Gesunder und kachektischer Tuberkulöser, bei denen auch die Konjunktivalreaktion negativ ausfällt, fehlt. Wie nun die Reaktion eigentlich zustande kommen soll, geht aus den Ausführungen nicht deutlich hervor, da Tuberkulin, das mit Lezithinhaltigem Serum kaum einige Stunden im Kontakt gestanden hat, seine Fähigkeit, Ophthalmoreaktion zu erzeugen, verloren haben soll. Dagegen soll es seine Giftigkeit behalten haben; auch hier ist nicht klar, wie die „Giftigkeit" des Tuberkulins festgestellt worden ist, da der beste Massstab für diese die Temperatursteigerung ist und diese ja ebenfalls auf die Lezithinbindung bezogen wird.

So bleibt nur die interessante Tatsache bestehen, dass Tuberkelbazillen Lezithin zu binden vermögen und zwar bis zu 1,4 % auf ihre

Trockensubstanz bezogen. Der Nachweis wurde in der Weise geführt, dass die Anwesenheit der Tuberkelbazillen die Hämolyse verhinderte, die sonst Kobragift in Anwesenheit von Lezithin auf gewaschene Erythrozyten ausübt.

Umgekehrt hat wieder Zeumer (Berl. tierärztl. Wochenschr. 1908, Nr. 37) mit Lezithin das Tuberkulin nicht entgiftet, sondern gerade mit Lezithin und ölsaurem Natron besonders giftige „Toxine" gewonnen.

Die Kobragiftaktivierungsmethode. (Calmette.)

Die Kobragiftaktivierungsmethode (Calmette, Neue Methoden zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Woch. 1908, Nr. 40) schliesst sich technisch an die Komplementbindungsmethode an und beruht im Prinzip ebenfalls auf dem Vorhandensein lezithinähnlicher Stoffe. Sie wird vielleicht auch eine Laboratoriumsmethode bleiben, wie Calmette sagt, aber wenigstens für die Erforschung der Tuberkuloseimmunität schätzbare Dienste leisten. Wir geben sie nach der Calmetteschen Beschreibung wieder:

„Gewisse Sera besitzen auch nach ihrer Inaktivierung durch halbstündiges Erhitzen auf 58° noch die Eigenschaft, dem Kobragift die Fähigkeit der Hämolyse gegenüber den vorher gewaschenen und vom Serum befreiten Blutkörperchen verschiedener Tierarten zu verleihen, während diese Blutkörperchen durch das Gift allein nicht aufgelöst werden. Diese giftaktivierende Wirkung der Sera ist, wie wir durch die Untersuchungen der Ehrlichschen Schule (P. Kyes, H. Sachs) wissen, an das Lezithin bezw. dem Lezithin analoge lipoide Substanzen gebunden. Das Lezithin kann sich überdies mit dem Gift zu einem in Wasser löslichen, in Äther unlöslichen Lezithid verbinden, das an sich hämolytisch wirkt.

Nun vermag das Serum solcher Spezies, die spontan an Tuberkulose erkranken oder leicht zu infizieren sind (Mensch, Rind, Schwein), niemals dem Kobragift hämolytische Eigenschaften zu verleihen, wenn dieses Serum von absolut tuberkulosefreien Individuen herrührt. Stammt es dagegen aus einem tuberkulösen Organismus — vorausgesetzt, dass weder Fieber noch Kachexie vorhanden ist —, so aktiviert das Serum regelmässig das Kobragift und macht es hämolytisch. Umgekehrt wirkt Pferde-, Hunde-, Ratten-, Ziegen-, Hammel- und Kaninchenserum stets aktivierend, und es ist bemerkenswert, dass gerade diese Spezies für die Infektion mit Tuberkulose — für die natürliche Ansteckung ebenso wie für die experimentelle Impfung — am wenigsten empfänglich sind.

Andererseits reisst eine Emulsion von Tuberkelbazillen, ebenso Tuberkulin (hergestellt durch Ausfällen von Glyzerinbouillonkulturen mittelst Alkohol in der Kälte) jene giftaktivierende Substanz des Serums (das heisst das Lezithin) von tuberkulösen Menschen, Rind oder Schwein gierig an sich.

Die Opsonine und ihre Bedeutung für die Diagnose und Prognose der Tuberkulose.

Die mühevollen Forschungen von Sir Wright und seiner Schule haben den Opsoninen eine derartige Bedeutung gesichert, dass sie bei einer Besprechung der frühdiagnostischen und diagnostischen Methoden der Tuberkulose nicht mehr vernachlässigt werden können. Die gewählte neue Bezeichnung Opsonine, durch welche von vorneherein ein Interesse und eine gewisse Neugier geweckt wird, hat viel dazu beigetragen, dass die Opsonine in so kurzer Zeit fast die ganze Welt beschäftigten. In theoretischer Beziehung kam hinzu, dass die Opsoninlehre einen vermittelnden Standpunkt zwischen der humoralen Theorie Pfeiffers und der zellulären Metschnikoffs einnimmt, der gegenüber den Einseitigkeiten der beiden führenden Theorien viel Berechtigung zu besitzen schien. Ich habe schon bei früheren Gelegenheiten wiederholt darauf hingewiesen, dass eine Kombinierung beider Theorien nicht nur möglich, sondern sogar ein dringendes Erfordernis ist (B. kl. W. 1903, Nr. 17—20).

Nicht verständlich dagegen erscheint mir die von mancher Seite ausgesprochene Ansicht, dass die Opsoninlehre, falls sie allgemein Eingang findet und sich als richtig erweist, den Sieg der Metschnikoffschen Phagozytenlehre stabilisieren würde. Das Augenfällige bei Opsoninversuchen ist ja allerdings die Tätigkeit der Leukozyten, die Phagozytose, und dies kann leicht den nicht völlig mit dem Gegenstand Vertrauten zu der Anschauung bringen, dass der Sieg auch der Phygozytenlehre damit definitiv entschieden sei. Aber gerade die zur Opsoninbestimmung gewählte Versuchsanordnung zeigt aufs deutlichste, dass dem doch nicht so ist. Zu einer Serie von Versuchen werden stets die gleichen Leukozyten verwendet, und es zeigt der trotzdem je nach dem zugesetzten Serum verschiedene Ausfall des Versuchs, dass die Leukozyten an sich relativ eine Quantité négligable vorstellen und nur durch die im Serum vorhandenen Kräfte dazu veranlasst werden, stark oder schwach zu phagozytieren.

Von grösster Bedeutung, speziell bei Opsoninversuchen, ist die Technik, die, soweit sie für Opsoninbestimmungen bei Tuberkulose in Betracht kommt, kurz angeführt sein soll.

Man braucht zur Opsoninbestimmung 1. eine Leukozytenmischung von einem normalen Individuum, 2. Sera von verschiedenen Kranken und ferner auch Serum von 1—2 gesunden Personen zum Vergleich, 3. eine Tuberkelbazillen-Emulsion. Das Prinzip der Opsoninbestimmung besteht nun darin, dass man in allen Fällen eine gleiche Menge Leukozyten, Serum und Tuberkelbazillen miteinander in Kontakt bringt und aus eventuell sich zeigenden Verschiedenheiten sich berechtigt glaubt, Schlussfolgerungen auf verschiedene in dem Serum vorhandene Körper zu ziehen. Bei den sonst vollkommen gleichen Versuchsbedingungen ist das Serum ja die einzige Variation in der Versuchsanordnung.

Das Prinzip der Opsoninbestimmung ist demnach ein sehr einfaches. Die Schwierigkeiten sind rein technischer Natur. Diese sind allerdings so gross, dass ich die Opsoninbestimmung für die schwierigste bakteriologische Technik erklären möchte:

Eine Opsoninbestimmung muss bei einem Kranken unter Umständen wiederholt ausgeführt werden und darum ist bei der Ausarbeitung der Technik das Bestreben in den Vordergrund getreten, mit den geringsten Mengen von Blutkörperchen und Serum auszukommen. Auf diesem Bestreben hat sich eine minutiöse, geradezu glänzend ausgedachte Technik aufgebaut, welche, wie unbedingt zugestanden werden muss, auch ein relativ schnelles Arbeiten gestattet.

Auf diesem Arbeiten mit den kleinsten Mengen beruhen jedoch auch zum grössten Teile die technischen Schwierigkeiten. Diese sind so gross, dass nur Opsoninresultate von wirklich zuverlässigen Untersuchern Anspruch auf Beachtung verdienen. Es muss jeder Subjektivismus bei der Beurteilung der Resultate ausgeschaltet werden, und dies ist nur dadurch möglich, dass der betreffende Untersucher beim Zählen gar nicht weiss, welches Material er zur Untersuchung vor sich hat. Wenn unter diesen Umständen auch verschiedene Untersucher zu gleichen Resultaten kommen, aber auch nur dann, ist den Ergebnissen der Opsoninbestimmung ein Wert zuzuerkennen.

Durch die Opsoninbestimmungen erhält man keine absoluten, sondern nur relative Werte; es ist dies darauf zurückzuführen, dass sowohl die Leukozyten, als auch die Dichtigkeit der Bazillen-Emulsion an den einzelnen Tagen nicht gleichmässig ist. Darum muss man bei jeder Opsoninserie wieder Sera von normalen Individuen mituntersuchen, weil ein Vergleich mit früheren Versuchsergebnissen nur dann möglich ist, wenn man die gefundene phagozytotische Zahl jedesmal beim Gesunden und beim zu Untersuchenden miteinander in Beziehung bringt: die absoluten phagozytotischen Zahlen schwanken

an einzelnen Tagen; das Verhältnis des Krankenserums zum Normalserum bleibt jedoch ceteris paribus das gleiche.

Das Verhältnis des Krankenserums zum Normalserum wird phagozytotischer Index genannt. Ist er kleiner als 1, so handelt es sich um eine Verminderung, ist er grösser als 1, so handelt es sich um eine Vermehrung der phagozytotischen Kraft, bedingt durch die in dem betreffenden Serum vorhandenen Stoffe. Als Grenzen, innerhalb deren der opsonische Index schwanken kann, bezeichnet man die Zahlen 0,9—1,1, oder die Zahlen 0,8—1,2. Was unter oder über diesen Zahlen liegt, wird als abnorm angesehen und ist darauf zurückzuführen, dass der Körper mit dem betreffenden Krankheitserreger, also in unserem Falle mit dem Tuberkelbazillus, in Kontakt steht. Eine Schwierigkeit, eine Erklärung dafür zu finden, dass die gleiche Infektion in dem einen Falle eine Herabsetzung, in dem anderen Falle eine Erhöhung des opsonischen Index bewirkt, besteht nach den Ergebnissen früherer Forschungen in keiner Weise, da wir wissen, dass bei der gleichen Infektion in einem Falle die Leukozyten positive, im andern Falle negative Chemotaxis aufweisen können. Wir selbst haben früher die Anschauung vertreten, dass kleine Mengen aufgelöster Bakterienleibessubstanz auf die Leukozyten positiv chemotaktisch, grössere Mengen derselben Leibessubstanz aber negativ chemotaktisch zu wirken vermögen, und waren wir zu dieser Anschauung gekommen, da unsere Beobachtungen an typhus- und cholerainfizierten Meerschweinchen uns keine andere ungezwungene Deutung der beobachteten Erscheinungen zuzulassen schienen. Eine ausserordentlich wertvolle Bestätigung erlangen diese Anschauungen gerade durch die Wrightschen Opsoninversuche, die ganz analog zeigen, dass kleine Mengen des Vakzins im allgemeinen sehr bald eine deutliche Steigerung des opsonischen Index, grosse Mengen dagegen eine starke Senkung desselben zu bewirken vermögen. Und das Vakzin ist nichts anderes, als künstlich abgetötete Bakterienleiber und in unserem speziellen Fall, bei der Tuberkulose, als Tuberkulin. Von grossem Interesse ist nun, dass es für das Ansteigen oder Absinken des opsonischen Index nach Tuberkulininjektion, oder für die positive oder negative Chemotaxis, was im wesentlichen dasselbe bedeutet, keine absoluten Werte, also keine a priori feststehende Dosis gibt, sondern dass die Mengen im Einzelfalle grossen individuellen Schwankungen unterliegen, die von dem augenblicklichen Zustande des Patienten abhängig sind.

1. Die Leukozytenmischung.

Die oben angeführten Erfordernisse zu einem Opsoninversuche werden folgenderweise hergestellt, 1. die Leukozytenmischung:

Man stellt sich eine frische Lösung von 0,5 g Natrium citricum in 33 ccm destillierten Wassers her, wäscht mit dieser Lösung ein kleines 7 cm hohes Reagenzglas wiederholt aus und füllt es dann gut $^3/_4$ voll mit dieser Lösung. Dann staut man das Blut in einem Finger, am besten im Daumen, in der Weise, dass man mit einer 1 cm breiten Gazebinde das Blut durch gleichmässig sich anlegende Touren von der Daumenwurzel nach der Fingerspitze zudrängt. In dem oberflächlich alkoholgereinigten Finger sticht man dorsalwärts dicht neben dem Nagelfalz mit einer abgebrochenen sterilen Schreibfeder ein und lässt das Blut in das mit der Natrium citricum-Lösung beschickte bereitgehaltene Reagenzglas fliessen; oder man setzt die Öffnung des Reagenzglases fest auf die Stichöffnung am Finger und lässt unter fortwährendem Pronieren und Supinieren des Daumens das Blut direkt in das fest aufgesetzte Röhrchen einströmen (ca. $^1/_4$ bis $^1/_2$ ccm Blut). Das nur zur Verhinderung der Gerinnung zugesetzte Natrium citricum muss nun wieder entfernt werden. Man wäscht daher nach dem Zentrifugieren das Blut zweimal in physiologischer (0,8 prozentiger) Kochsalzlösung in folgender Weise: mittelst einer mit einem Gummihütchen versehenen Pipette wird vorsichtig das über dem zentrifugierten Blut stehende Natrium citricum abpipettiert, dann eine gleiche Menge der erwähnten Kochsalzlösung hinzugetan, umgeschüttelt und von neuem 3—5 Minuten zentrifugiert. Wenn nach einmaligem Abpipettieren der Kochsalzlösung dieselbe zum zweitenmal aufgefüllt ist, wird zum zweitenmal zentrifugiert. Nachdem man die Kochsalzlösung zum zweitenmal abpipettiert hat, enthält die Blutmischung die zur Ausführung der Opsoninbestimmung notwendigen Leukozyten.

2. Die Gewinnung des Blutserums.

Der Finger wird in gleicher Weise angestaut, wie es bei der Gewinnung der Leukozyten eben beschrieben ist. Der austretende Blutstropfen wird dann durch Kapillarität in einem eigentümlich geformten Glasrohr aufgefangen, wie aus der beistehenden Abbildung zu ersehen ist. Das automatische Aufziehen gelingt um so besser, je mehr konisch sich verjüngend der umgebogene Schenkel ausgezogen ist. Es geschieht dies in der Weise, dass man in der Gebläseflamme das Glasrohr (am besten Jenenser), nachdem es genügend heiss geworden ist, langsam auszieht und dann danach ausserhalb der Flamme umbiegt. Mit einer Feile wird dann das Glasrohr an der in der Abbildung bezeichneten Stelle abgeschnitten und zieht das aus der Stichstelle austretende Blut ausserordentlich sicher und schnell hoch.

Hat sich das Blut hochgezogen, schmilzt man das kapillare Ende in einer klein gestellten Bunsenflamme ab, nachdem man vorher das Kapillarrohr und das vom Blut distale Ende des Glasrohrs erwärmt hat. Beim Abkühlen zieht sich dann die in dem Schenkel eingeschlossene Luft zusammen; es entsteht ein luftleerer Raum, welcher das Blut zwingt, aus dem gebogenen Schenkel in den geraden überzusteigen. Auf diese Weise wird eine Ablösung des Blutes von der Glaswand bewirkt, welche das Absetzen des Serums begünstigt. Dies Absetzen wird noch dadurch besonders gefördert, wenn man nach der Blutentnahme das Röhrchen möglichst lange Zeit ohne jedes Schütteln liegen lässt.



Geblasenes Glasrohr zur Gewinnung des Serums.

3. Die Bazillen-Emulsion.

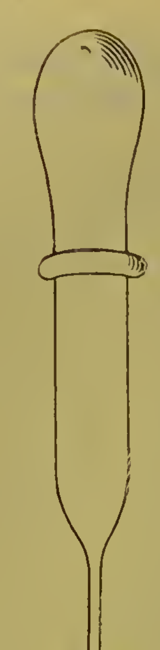
Speziell bei den Tuberkelbazillen ist die Herstellung der Bazillen-Emulsion der schwierigste Akt bei der Opsoninbestimmung, denn die Emulsion muss derartig fein sein, dass nachher im Präparat durchschnittlich nur 1—2 Bazillen auf einen Leukozyten kommen, weil nur dann eine gute und sichere Zählung möglich ist. Es handelt sich also darum, empirisch die Bazillenemulsion derartig herzustellen, dass in ihr die Bazillen nicht zu dicht nebeneinander liegen und dass nach Möglichkeit das Vorkommen von Häufchen vermieden wird.

Man geht in der Weise vor, dass man abgetötete Tuberkelbazillen (Killed-Tuberkelbacilli von Allen und Hanbury, London) in einem Achatmörser mit wenigen Tropfen einer sterilen 1,5%igen[1]) Kochsalzlösung unter langsamem Nachfügen einiger weiterer Tropfen Kochsalzlösung 1½—2 Stunden verreibt. Die Emulsion kann man dann durch gehärtete Filter filtrieren und in einem Reagenzglas, das man lang auszieht, einschmelzen. Durch Anfeilen kann man es wiederholt öffnen, Bazillen entnehmen und wegen des lang ausgezogenen Schenkels wieder zuschmelzen. Um Bazillen, die bei der Präparation aus der Luft hineingefallen sein sollten, abzutöten, sterilisiert man die filtrierte Emulsion bei 60 Grad eine Stunde lang.

Empfehlenswerter ist es, die Emulsion nicht zu filtrieren, sondern bei der Herstellung der für die Opsoninbestimmung verwertbaren

---

1) 1,5% wird 0,8% vorgezogen, weil in dieser die Spontanphagozytose geringer sein soll.



Pipette für Opsoninbestimmung.

1 u. 2 = Serum
3 = Bazill.-Emulsion
4 u. 5 = Leukozyten
Nat. Grösse.

Emulsion in folgender Weise vorzugehen: Man nimmt einen Teil der oben beschriebenen Stamm-Emulsion, die man vorher stark umgeschüttelt hat und vermischt sie mit etwa 3 Teilen 1,5 %iger Kochsalzlösung. Diese Mischung wird durch wiederholtes Hochpipettieren und Wiederausspritzen gut durchgemischt und dann etwa 2 Minuten nicht zu stark zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren soll die obenstehende Emulsion ganz schwach getrübt und gegen einen schwarzen Hintergrund gehalten, ungefähr dieselbe Konzentration haben, wie das Fickersche Typhus-Diagnostikum.

Nachdem so alle Vorbereitungen zur Anstellung des Versuchs getroffen sind, braucht man nur noch Glaspipetten, welche möglichst gleichmässig ausgezogen, am unteren Ende eine lichte Weite von 1¼ mm besitzen. Engere Röhren lassen die hochgezogene Flüssigkeit schlecht wieder ausblasen und sind daher für diese Versuche nicht verwendbar.

Das weitere Vorgehen ist verhältnismässig einfach. Man macht mit Fettstift an dem Glasrohr eine Marke und zieht wieder mit Hilfe eines Gummihütchens gleiche Mengen 1. der Blutmischung, 2. des zu untersuchenden Serums und 3. der Bazillen-Emulsion hoch, wobei die einzelnen Anteile durch ein Luftbläschen getrennt gehalten werden. Nach Hochziehen von 1 und 2 (Leukozytenmischung und Blutserum) tut man gut, das aussen anhängende Blut oder Serum durch Abwischen mit Fliesspapier oder mit dem Finger zu entfernen. Die drei getrennt hochgezogenen Bestandteile werden nun durch wiederholtes Ausblasen und Wiederhochziehen auf einem Objektträger gemischt und zwar wird das Hochziehen und Ausblasen wiederholt, um die Durchmischung noch besser zu gestalten. Das Röhrchen wird an der kapillaren Seite abgeschmolzen und für 15 Minuten in den Brütschrank bei 37 Grad gebracht. Nach Ablauf dieser Zeit wird das Röhrchen an der kapillaren Seite wieder geöffnet, die darin befindliche Flüssigkeit ausgeblasen, mehrfach gemischt und dann Ausstrichpräparate hergestellt.

Das Herstellen der Ausstrichpräparate wäre eine sehr einfache Sache, wenn man tatsächlich eine reine Leukozytenmischung zur Herstellung der Mischung be-

nutzt hätte. Nun hat man aber, wie aus der Beschreibung der Technik hervorgeht, keine Leukozytenmischung, sondern Blut verwandt, das allerdings Leukozyten enthält, aber in verhältnismässig geringer Zahl (1 Leukozyt auf durchschnittlich 500 Erythrozyten). Um nun eine Zählung des phagozythotischen Index nicht zu einem sehr zeitraubenden Geschäft zu machen, ist es erforderlich, die Leukozyten an einer Stelle des Präparates zu vereinigen und dies geschieht unter Benutzung der Zentrifugalkraft in folgender Weise:

Man stellt sich durch Anfeilen von Objektträgern mit Brechen an den Feilstellen einen Ausstreicher her, der an der benutzten Seite eine Spur Konkavität aufweist. Mit diesem Ausstreicher verteilt man durch leichtes Streichen, wobei der Ausstreicher stets in der Mitte des Blutstropfens aufzusetzen ist, diesen auf der konvexen Seite eines Objektträgers. Diese wird dadurch gefunden, dass man auf einer vollkommen planen Fläche, am besten auf einer geschliffenen Glasplatte, feststellt, auf welcher Seite der Objektträger tanzt. d. h. sich im Kreise drehen lässt. Diese Seite ist die konvexe. Streicht man in dieser Weise aus, so fliegen die leichteren Leukozyten an das Ende des Ausstrichs und man findet sie in gelungenen Präparaten am Ende des Ausstrichs in einer Linie liegen. Unbedingt erforderlich zum Gelingen eines guten Ausstrichpräparates ist ein guter Ausstreicher und es kann auf dessen Konservierung, wenn man einen guten besitzt, nicht genug Sorgfalt verwendet werden. Zu erwähnen ist noch, dass die Objektträger vor der Vornahme des Ausstrichs mit feinstem Schmirgelpapier abgeschmirgelt werden sollen.

Färbung der Präparate.

Die Färbung weicht etwas von den sonst üblichen Tuberkelbazillenfärbungen ab; um gute Resultate zu bekommen, muss man die folgenden Angaben auf das genaueste beobachten.

1. Die lufttrockenen Präparate werden in konz. Sublimatlösung 3—10 Minuten fixiert. (Herstellung der konzentrierten Sublimatlösung: Es wird Sublimat im Überschuss einer 0,5 %igen Kochsalzlösung hinzugefügt und zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird filtriert.)

2. Nach der Fixation sehr sorgfältiges Abspülen in fliessendem Wasser.

3. 5 Minuten Färben in filtrierter Ziehlscher Lösung, die, im Reagenzglas zum Kochen erhitzt, auf den Objektträger gegossen wird. danach abspülen.

4. Eintauchen bis 6 Sekunden unter Umschwencken in 4%iger Essigsäure (Abspülen zum Entfärben der Erythrocyten).

5. Vorsichtiges Entfärben in 2%iger Schwefelsäure. In Wasser muss das Präparat noch einen rötlichen Schimmer haben. Abspülen.

6. Nachfärben 10—20 Minuten in filtriertem Löfflerschem Methylenblau. Abspülen. Intensität der Färbung bei schwacher Vergrösserung kontrollieren. (cf. Tafel 3.)

Das über die Technik hier mitgeteilte zeigt, dass meine oben mitgeteilte Behauptung betreffs Schwierigkeiten der Technik nicht unbegründet ist und dass beachtenswerte Resultate nur von Forschern gewonnen werden können, welche diese Technik eben absolut beherrschen.

Wir hatten vorhin davon gesprochen, dass Wright für die in Frage stehenden Stoffe die neue Bezeichnung „Opsonine" gewählt hatte. Es war von vornherein am wahrscheinlichsten anzunehmen, dass die Opsonine mit den Immunkörpern, d. h. den Bakteriolysinen sich als identisch erweisen würden, selbst dann noch, als Wright die Differenz dieser Stoffe damit begründet hatte, dass zwischen beiden geringe Differenzen in der Empfindlichkeit gegen Temperatureinwirkungen bestehen. Von diesem Gesichtspunkte aus war es praktisch und theoretisch interessant, den opsonischen Index bei der Tuberkulose mit den Kutan-, Konjunktival-, Stich- und Salbenreaktionen zu vergleichen: Es ergab sich zuerst zu unserem Erstaunen, dass sich zwischen opsonischem Index und den genannten Reaktionen keine Kongruenz fand. So sehr dies zuerst in Erstaunen setzt, so bald stellt sich bei tieferem Nachdenken heraus, dass dieser Befund gar keinen Widerspruch zu den von uns geäusserten Anschauungen darstellt. Wir beziehen allerdings die Möglichkeit des Entstehens einer (Kutan-) Reaktion überhaupt auf das Vorhandensein von Bakteriolysinen, betrachten aber die Stärke der Reaktion als abhängig von der Empfindlichkeit des Körpers gegen die freigewordenen Giftstoffe. Damit ist also die Stärke der Reaktion völlig unabhängig von dem Bakteriolysin. Wir haben z. B. in verschiedenen Fällen bei starker Kutan-, Konjunktival- und Stichreaktion einen ausserordentlich niedrigen opsonischen Index gefunden. Nach unseren Anschauungen ist die starke mit Infiltration einhergehende Reaktion ein Zeichen dafür, dass der Körper die Kraft hat, auf Tuberkelbazillengifte mit Bindegewebsbildung zu antworten, wodurch die Möglichkeit einer Abkapseluug des Herdes gesetzt wird. Wenn der Schluss zugelassen wird, dass der Körper am Ort des Herdes auf Einwirkung von Tuberkelbazillengiften ebenso antwortet wie an der Stelle, an der die Reaktion angestellt worden ist, wird die vorkommende Differenz des opsonischen Index mit der Kutan etc.-Reaktion verständlich.

Im allgemeinen rufen grosse Vaccindosen eine Erniedrigung, kleine eine Erhöhung des opsonischen Index hervor. Die Autovakzination bei den Tuberkulösen nennt Wright Inokulation; es wäre nun durchaus möglich, dass in den erwähnten Fällen der niedrige Index dadurch hervorgerufen wurde, dass ein starker Bindegewebswall um den Herd das Zustandekommen von Inokulationen überhaupt verhinderte.

Aus den mit Wolfsohn gemeinschaftlich ausgeführten Untersuchungen geht der bisher noch nicht erwähnte, sehr bemerkenswerte

Befund hervor, dass die Leukozyten bei der Opsonin Phagozytose durchaus keinen indifferenten Faktor vorstellen, sondern dass z. B. die polynukleären Leukozyten einer lymphatischen Leukämie (in Verbindung mit normalen Serum unvergleichlich viel schwächer phygozytieren als normale mit dem gleichen Serum geprüft); während umgekehrt das Serum bei der lymphatischen Leukämie mit normalen Leukozyten einen höheren opsonischen Index zeigt als Normalserum. Ebenso hat sich herausgestellt, dass Meerschweinchen-Leukozyten nur 1/5 bis 1/6 der phagozytotischen Kraft haben wie Menschen-Leukozyten. Es wird im Zusammenhang mit der geringen opsonischen Kraft des Meerschweinchen-Serums (in Verbindung mit Meerschweinchen-Leukozythen) verständlich, dass Meerschweinchen, die bekanntlich auch kutan oder konjunktival nicht reagieren, der Infektion mit Tuberkelbazillen einen so geringen Widerstand entgegenzusetzen vermögen.

Wenn wir kurz unsere Anschauungen über die Bedeutung der Opsonine auf Grund unserer Versuchsergebnisse zusammenfassen, so ist die diagnostische Bedeutung des opsonischen Index für die Tuberkulose nicht zu leugnen, da nach den Ergebnissen aller Versuche Erhöhungen oder Erniedrigungen des Titers mit quantitativen Differenzen der Resorption zusammenhängen. Geringer ist dagegen die prognostische Bedeutung des opsonischen Index zu bewerten. Es lässt sich dies zunächst rein klinisch aus den oben angeführten Fällen beweisen, nach denen ein niedriger Index mit gutem Allgemeinbefinden und mit guter Prognose Hand in Hand gehen kann. Es geht dies weiter aus den experimentellen Versuchen von Calmette hervor. nach denen die Meerschweinchen, die nach verschieden dosierten Tuberkulininjektion einen hohen und einen niedrigen opsonischen Index gezeigt hatten, bei einer tuberkulösen Infektion ohne jeden Unterschied in gleicher Zeit zugrunde gingen. Die Phagozytose entscheidet eben gegenüber Tuberkelbazillen das Schicksal des Tieres in keiner Weise.

Man wird nun fragen, welche Bedeutung kommt denn den Opsoninen zu, wenn von ihrem Vorhandensein nicht das Schicksal des Tieres abhängig ist? Die Opsonine sind nur ein Indikator für die im Organismus vor sich gehenden Immunitätsvorgänge, aber als solcher sind sie von einer eminenten Bedeutung, da es mit Ausnahme von Typhus und Cholera, für welche die Pfeiffersche Methodik durchgearbeitet war, es uns für alle anderen Infektionen an einem Massstab für die im Körper vor sich gehenden Immunitätsvorgänge fehlte; die Pfeiffersche Technik war nicht nur ebenfalls kompliziert und mühevoll, sondern auch ausserordentlich kostspielig, da die Verwendung des Tieres als Reagens ungeheuere Hekatomben von Tier-

opfern forderte. Bei der Tuberkulose haben uns neuerdings die lokalen Tuberkulinreaktionen unerwartete Aufschlüsse über die bei der Tuberkuloseinfektion im Organismus sich abspielenden Vorgänge gebracht. Da wir aber gesehen haben, dass der opsonische Index andere Vorgänge im Organismus messbar zur Kenntnis bringt, als die lokalen Tuberkulinreaktionen, machen diese beiden Methoden sich nicht gegenseitig unnötig, sondern sie ergänzen sich und ihre Verbindung verspricht noch ausserordentlich wertvolle Aufschlüsse für die Diagnose, Prognose und Therapie, von den noch zu erwartenden theoretischen Ergebnissen ganz zu schweigen. Die Opsonine stellen den feinsten Indikator für die Wirkung der Bettruhe und körperlicher Arbeit verschiedensten Grades dar. In einem anderen Abschnitt werden wir davon sprechen, dass auch die verfeinerte klinische Beobachtung die bei Körperruhe oder Körperarbeit auftretenden Differenzen bei der Giftresorption festzustellen vermag; die Opsonine erlauben jedoch eine quantitative Feststellung. Da die Differenzen im opsonischen Index nun im Einzelfall von Differenzen der Tuberkulinresorption abhängig sind, gestattet ihre Feststellung ein Urteil über die Tuberkulindichtigkeit des Herdes und damit über den pathologisch-anatomischen Zustand desselben.

Unstreitig die grösste Bedeutung kommt den Opsoninen bei der Anstellung spezifischer Kuren mit Tuberkulin zu. Der opsonische Index gibt uns ein Mittel an die Hand, die bisher vollkommen dem Zufall und dem Glück überlassene Wirkung der Tuberkulinpräparate exakt zu dosieren und damit den Tuberkulinkuren den grössten Teil der ihnen anhaftenden Gefahren zu nehmen. Tatsächlich sind die gegen die frühere Zeit schon erheblich herabgesetzten Tuberkulindosen für therapeutische Zwecke jetzt von $^1/_{10}$ mg auf 0,01, 0,001 mg und weniger herabgesunken. Ausserdem wird die Bestimmung des opsonischen Index voraussichtlich für diejenigen, welche nicht wahllos jeden Fall mit Tuberkulin spritzen, die Indikation für eine spezifische Behandlung geben. Wenn, wie wir wissen, die Mehrzahl der Tuberkulösen Tuberkulinokulationen von ihrem Herde spontan ausgesetzt sind, und wenn, wie es jetzt viele Forscher annehmen, es vorteilhaft ist, dass die Patienten mit Tuberkulin aus ihren eigenen Tuberkelbazillen behandelt werden, so ist es sicher im allgemeinen angebracht, die spezifische Kur durch Regulierung der Autoinokulation mittelst Arbeit usw. vornehmen zu lassen. Nur in den Fällen, in denen bei starker Tuberkulin-Lokalreaktion ein niedriger opsonischer Index auf die Wahrscheinlichkeit hinweist, dass ein Bindegewebswall um den Herd Autoinokulationen verhindert, wird event. eine spezifische Tuberkulinkur ins Auge zu fassen sein, um den Körper

auf den Zustand lytischer Immunität zu bringen, die es ihm erlaubt, einer erneuten Infektion von aussen oder aus dem Herd noch andere Schutzkräfte entgegenzusetzen, als den nur lokal wirkenden Bindegewebswall. Doch müssen über diese Indikation praktische Beobachtungen uns erst weitere Aufschlüsse liefern.

Die Bedeutung der Sputumphagozytose.

Sehr mit Recht hat Löwenstein (Deutsch. med. Woch. 1907. Nr. 43) die Aufmerksamkeit auf die Sputumphagozytose gelenkt. Hier handelt es sich für die „körpereigenen" Leukozyten um die Einverleibung lebender Tuberkelbazillen und vor allem der Tuberkelbazillen, welche die betreffende Infektion gesetzt haben[1]). Aus der Sputumphagozytose wird man also mit noch viel grösserem Recht alle die Schlussfolgerungen ziehen können, die man aus der Bestimmung des opsonischen Index herleitet; die Technik ist naturgemäss eine sehr viel einfachere.

Löwenstein hält es nicht für richtig, die Leukozyten eines gesunden Menschen für die Bestimmung des opsonischen Index zu benutzen, weil die Leukozyten nicht, wie Dean angenommen hatte, ein indifferenter Faktor seien. Unsere Versuche über die Leukozyten stützen Löwensteins Ansicht; trotzdem ist die Wrightsche Technik einwandfrei, wenn man die opsonische Kraft eines Serums, nicht wenn man dies absolute Phagozytiervermögen eines Organismus feststellen will. Hierüber würde die Beobachtung der Sputumphagozytose besseren Aufschluss geben.

Erwähnt sei noch ein Einwand Löwensteins gegen die Opsoninbestimmung. In dem Eiter eines Falles von Blasentuberkulose fanden sich niemals intrazelluläre Tuberkelbazillen, während das Serum in vitro Opsonine enthielt. Es ist nicht erforderlich zu glauben, dass das Serum nur in vitro Phagozytose herbeiführte, sondern viel einfacher, anzunehmen, dass in vivo kein Serum zu dem auf der Blasenschleimhaut sich abspielenden Prozess hinzugetreten ist.

Intrazelluläre Tuberkelbazillen im Sputum finden sich nun nach Löwenstein speziell:

1. bei ausgesprochen chronischen Fällen, besonders in solchen von 10—20jähriger Dauer,

2. bei frischen Fällen, die eine günstige Prognose bieten, oft

---

[1]) Es ist erwiesen (s. l. c.), dass die Phagozyten sich gegenüber verschiedenen Tuberkelbazillenstämmen different verhalten, doch kommt dies beim opsonischen Index weniger in Betracht, da man ja nur relative Vergleichswerte gewinnen will.

soll die intrazelluläre Lagerung dem Verschwinden der Bazillen aus dem Sputum vorausgehen,

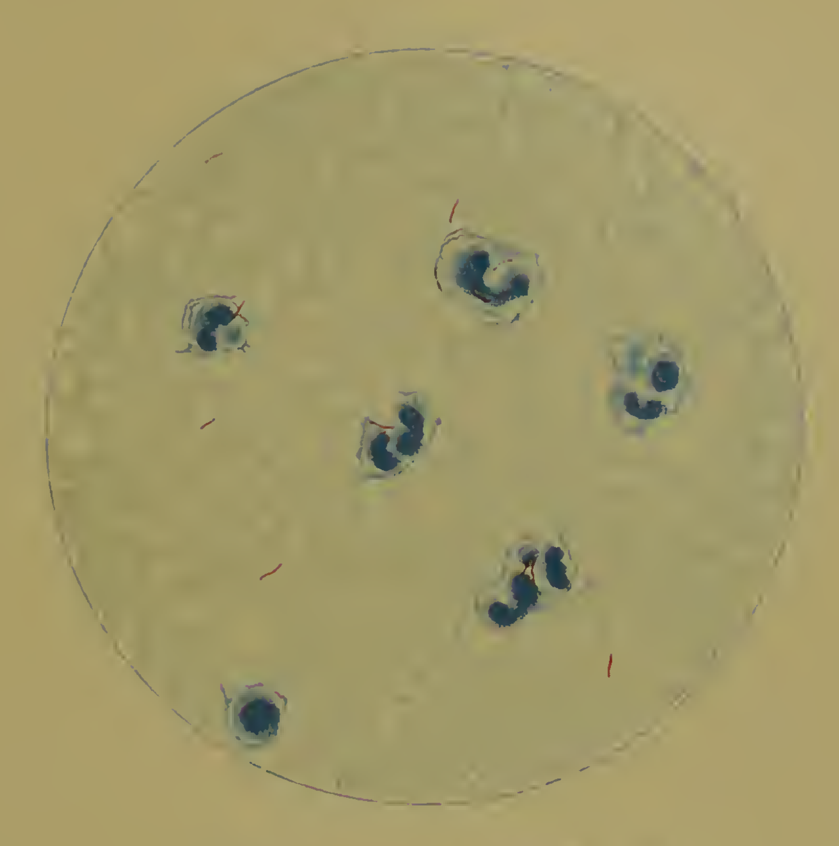
3. bei längere Zeit mit Tuberkulin behandelten Fällen.

Die Phagozytose entscheidet nach unserer Ansicht, wie schon erwähnt, nicht das Schicksal des Tuberkulose infizierten Individuums — und auch Löwenstein teilt Fälle mit, in denen sich die Tuberkelbazillen offenbar im Leukozyten vermehrt und diesen gesprengt haben; aber darin stimmen wir vollkommen überein — wie wir dies bei der Besprechung der Opsonine schon auseinander gesetzt haben —, dass die intrazelluläre Lagerung der Tuberkelbazillen ein Indikator für im Organismus vor sich gehende immunisatorische Vorgänge ist. So musste der intrazellulären Lagerung eine prognostische Bedeutung zukommen, obwohl Löwenstein, der zuerst auf diese Tatsache aufmerksam gemacht hat, gewisse Bedenken nicht verfehlen kann, da die Phagozytose gegenüber Tuberkelbazillen nicht zur Abtötung der Bazillen führt.

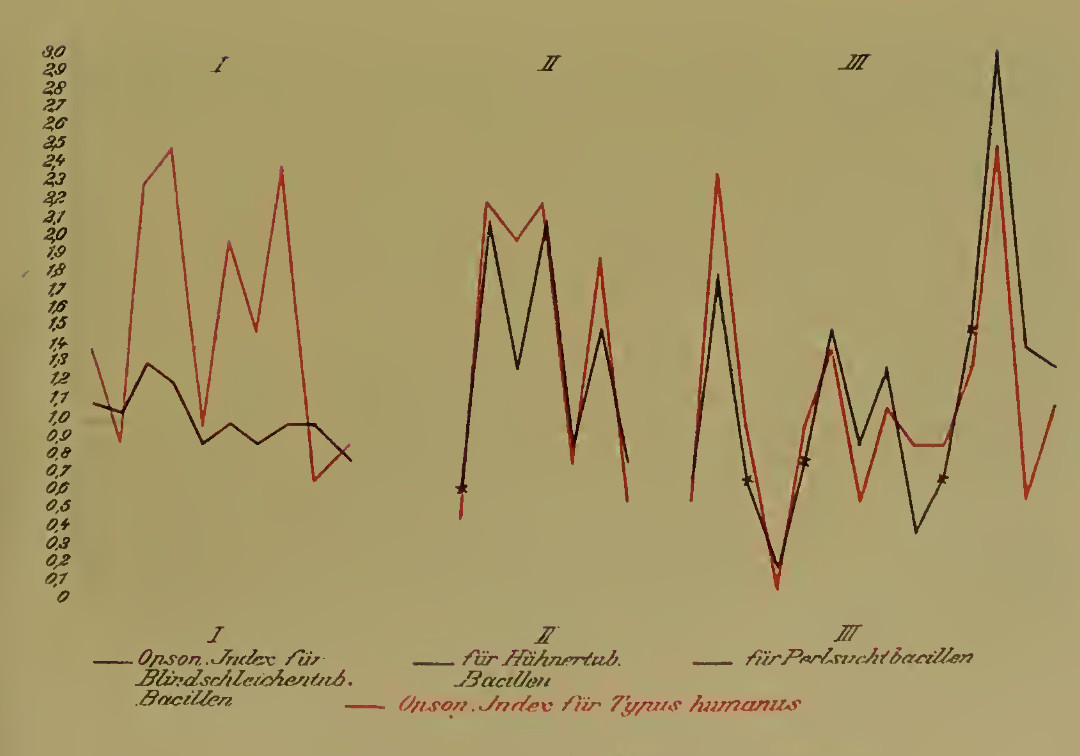
Der Nachweis intrazellulär gelagerter Tuberkelbazillen gelingt aber nicht bei der gewöhnlichen Tuberkelbazillenfärbung; man muss entweder die bei den Opsoninen beschriebene oder die von Löwenstein speziell angegebene Färbung anwenden; auch bei dieser besteht das Prinzip darin, die Präparate nicht in der Lösung selbst aufzukochen.

Pfeiffer und Adler (Zentr. f. Tuberk. Bd. 12, Heft 2) finden eine intrazelluläre Lagerung von Tuberkelbazillen, umgekehrt gerade bei Kavernen und fortgeschrittenen Tuberkulosen ohne Rücksicht auf die Verlaufsart.

Bei der absoluten Divergenz dieser Befunde und ihrer prinzipiellen Bedeutung hielten wir uns verpflichtet, die Frage genau zu prüfen. Aus der mitgeteilten Tabelle S. 81 geht hervor, dass wir bei genauer Beachtung der für die Opsoninbestimmung mitgeteilten Färbetechnik die Phagozytose fast nie vermissten, sowohl bei inzipienten, wie bei progressen und progredienten Fällen. Obwohl an den Löwensteinschen Grundlagen seiner prognostischen Verwertung unbedingt etwas Richtiges daran ist, ist die Methode trotzdem praktisch für die Prognosestellung unverwertbar. Wie dies zusammenhängt, werden wir an einer späteren Stelle im Zusammenhange besprechen.



Praeparat zur Bestimmung des opsonischen Index.



Opsonischer Index bei Anwendung verschiedener Tuberkelbacillen.

(nach Turban und Baer in Brauer, Beiträge Bd. X.)

Wolff-Eisner, Frühdiagnose und Tuberkulose-Immunität. 2. Aufl.

Curt Kabitzsch (A. Stubers Verlag) Würzburg. Kgl. Universitätsdruckerei H. Stürtz, Würzburg.

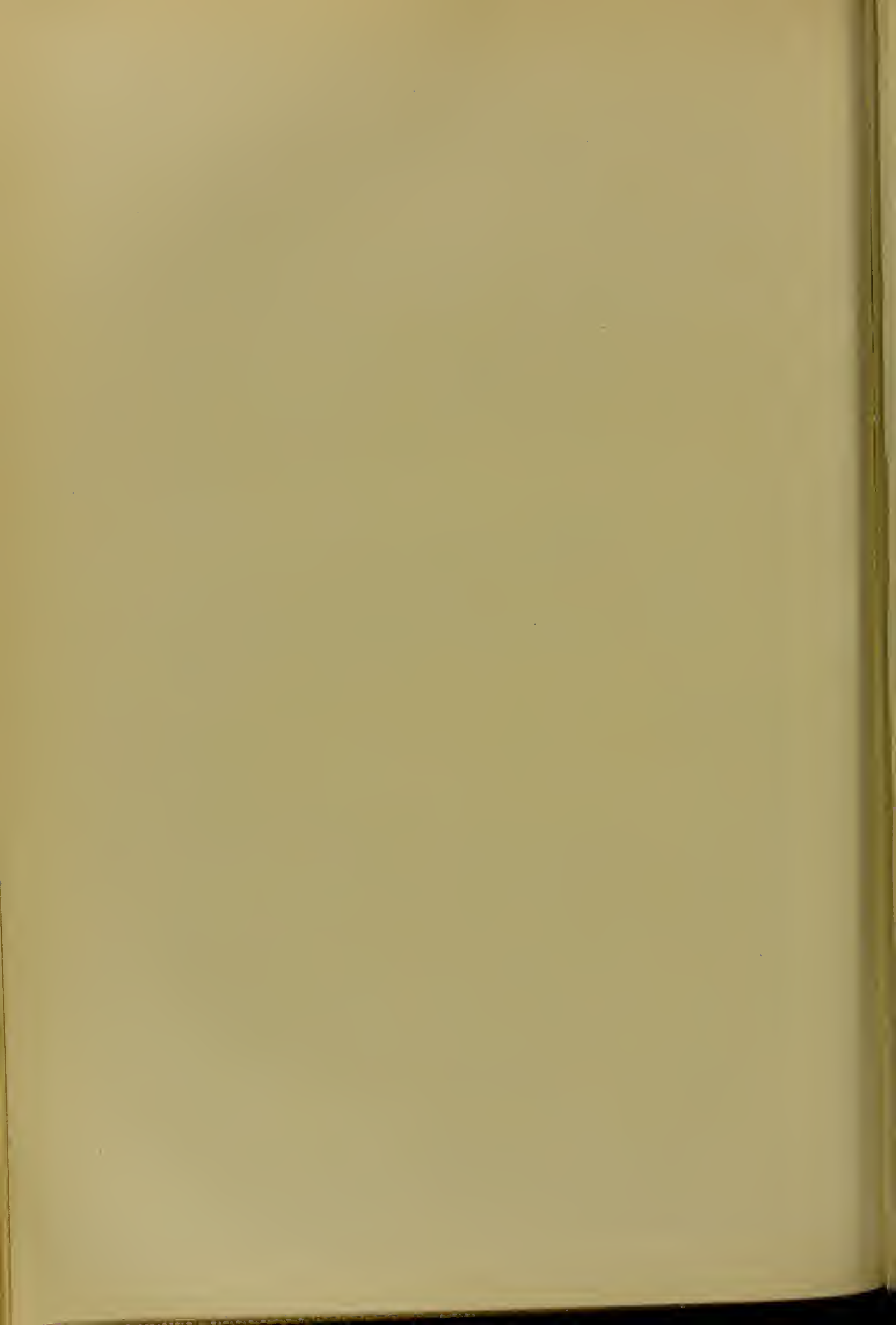


Tabelle 1. Tabellarische Übersicht über die Tuberkelbazillen. Phagozytose im Sputum.

Name, Stat., Nr., Alter	Diagnose	Tuberk. im Sputum	Kutanreaktion	Konj.-Reaktion	Phagozytose im Sputum	Bemerkungen	Prognose resp. Verlauf
Köchin von Direktor N.	Bronchitis	+++	nicht angestellt		+++	Lymphozyten-Sputum	—
VI. 1390/08, 25 J.	Tuberkulose I./II. Stadium	++	+, +	++, ++,	+++	—	—
VI A. 1223/08	Tuberkulose II. Stadium	++	Sp., — — —	—, —, —, —	+	—	progredient
VI A. 663/08	Tuberkulose I. Stadium	++	Sp., +, Sp., —	+, +, Sp., Sp.	+	Lymphozyten im Sputum	günstig
VI A. 1562/08	Tuberkulose II. Stadium	++	Sp.?	+	spärlich	—	ziemlich günstiger Verlauf, Stillstand
XVIII. 138/08	Tuberkulose I. Stadium	2 Tb.	—, Sp., +. Sp./+	+/++, +, +	+	beide intrazellulär	langsam progredient
Brose III A.	Tuberkulose III. Stadium	vereinzelt	nicht ang.		+	Lymphozyten-Sputum	+ nach 4 Tagen an Hämoptoe
XVII. 1472/08	Tuberkulose II. Stadium	++	—, —, —		+ (++)	—	+ progredient
XVII. 1380/08	Tuberkulose II./III. Stadium	+	+, +, +		spärlich	spärliche Lymphozyten	progress und progredient
XVII. 1619/08	Tuberkulose III. Stadium	++	—, —, Sp.		+	—	progress und progredient
XVII. 1496/08	Tuberkulose III. Stadium	++	—, —, —, —,	—, —, —, —	++	—	progress und progredient
XVII 1252/08	Tuberkulose II. Stadium	+/++	Sp./+, +, Sp., —	+, Sp., — —	+	—	Prognosis mala.
Hübner XVII	Tuberkulose III. Stadium	+	1. I. 08, Sp., Sp., —, —, 20. VII. 08, + (Inf.), +, +	+, +, Sp., +	sehr spärlich	—	Prognosis mala.
Wiegel III	Tuberkulose III. Stadium	++			sehr spärlich	—	† nach 4 Tagen
III 333/08	Tuberkulose III. Stadium	+/++	—	—	+++	—	sterbend, + nach 6 Tagen

Es handelt sich in allen Fällen um Tuberkulose der Lungen.

II. Teil.

Die Tuberkulinreaktionen.

1. Die Kutanreaktion nach von Pirquet.

Instrumentarium. Die Kutanimpfung nach Pirquet kann mit Impffeder, Impflanzette oder mit dem Pirquetschen Schaber vorgenommen werden. Für Massenuntersuchungen empfiehlt es sich, Platin-Iridium zu benutzen. Die Impfung wird nach denselben Regeln ausgeführt wie die Vakzination; vor der Impfung nimmt man eine oberflächliche Desinfektion mit Alkohol oder Alkohol-Äther vor[1]). Die Gefahr einer Infektion bei und nach der Impfung ist bei Anwendung dieser Technik[2]) gering, weil die Impfung nur in den allerseltensten Fällen bis zu einer Pustelbildung, wie bei der eigentlichen Vakzination, führt und so eine Sekundärinfektion kaum zustande kommt.



Ausführung der Kutanreaktion.
Figur nach Bandelier-Röpke.

Um die Impfung erfolgreich zu gestalten, ist eine Blutung nicht erforderlich. Es genügt die Eröffnung oberflächlicher Lymphbahnen, wie schon daraus hervorgeht, dass Moro und Doganoff, Lignières und Berger die Reaktion durch Einreiben von Tuberkulin in die unverletzte Haut erhielten (Wiener klin. Woch. 1907, Nr. 31 und Académie des Sciences 28. X. 1907 Paris). Es wird so leicht verständlich, dass oberflächliche Skarifikationen zum Zustandekommen der Reaktion genügen, ja vorzuziehen sind, weil eine sich bildende Blutkruste, besonders in den ersten 24 Stunden nach der Impfung,

1) Die mit Alkohol desinfizierte Stelle muss vollkommen trocken sein, damit der Tuberkulintropfen nicht zerfliesst.

2) Röpke (Brauers Beitr. Bd. IX, H. 3) liess anfangs auch diese oberflächliche Desinfektion fort und bekam langwierige Forunkulosen, die er als „Impfschädigungen" bezeichnet. Solche unangenehmen Erfahrungen kann man sich ersparen, wenn man die einfachsten Grundregeln für jede Impfung beachtet. Bekanntlich soll man stets daran denken, dass eine Impfung eine chirurgische Handlung ist, auf welche die Grundsätze der Asepsis und Antisepsis Anwendung zu finden haben.

die spezifische Reaktion verdecken kann. Eine Verletzung, die sich auf die oberflächlichen Epithelschichten beschränkt, lässt sich am leichtesten mit dem Pirquetschen Bohrschaber vornehmen. Es ist erforderlich, die Hautfläche, an welcher man die Schabung ausführt, mit der anderen Hand etwas zu spannen; es wird hierdurch vermieden, dass die schlaffe Haut beim Bohren resp. Stanzen des kleinen Hautdefekts gezerrt wird, was unnötigerweise Schmerz verursacht. Die Schabung mit dem Pirquetschen Instrument hat noch den Vorzug, dass die nach der Impfung entstehende Reaktion kreisrund wird,



Impfbohrer nach v. Pirquet. Pipettenfläschchen nach v. Pirquet.

während die Reaktion nach einem Impfschnitt naturgemäss lang-oval sich gestaltet. Man nimmt den Impfbohrer, der an der Schneide leicht, am Griff schwer gearbeitet ist, drückt die Spitze auf die Haut und vollzieht die Bohrung, indem man den Stiel zwischen den Fingern rollt.

Wenn auch eine oberflächliche Bohrung genügt, so muss der Substanzdefekt andererseits eine gewisse Tiefe haben, weil sonst die Reaktionen unsicher ausfallen und zu Täuschungen Veranlassung geben können. Ein Zeichen, dass die Bohrung tief genug gegangen ist, ist das Hervortreten eines ganz kleinen Bluttropfens von vielleicht

Stecknadelknopfgrösse. Es ist dies zur Erzielung einer Reaktion nicht erforderlich, doch bei quantitativen Untersuchungen erwünscht.

Es empfiehlt sich zur Anstellung der Reaktion nicht (ähnlich wie bei der Vakzination die Impffeder mit dem Vakzin) den Impfbohrer mit dem Tuberkulin nur anzufeuchten. Man muss, da die Reaktionen von der Konzentration, also auch von der Menge des verwandten Tuberkulins abhängen, einen Tropfen auf die Haut bringen und in diesem Tropfen die Haut ritzen oder den Impfbohrer umdrehen. Es wird dies dadurch verständlich, dass bei der Kutanimpfung mit Tuberkulin **kein** vermehrungsfähiges Virus implantiert wird.

Es wurde anfangs eine 25%ige Alttuberkulinlösung zur Anstellung der Reaktion empfohlen, später eine 100%ige (Voll)-Tuberkulinlösung. Ich benutze weiter eine 25%ige Lösung, weil die Ergebnisse durchaus zufriedenstellende waren und kein Bedürfnis vorlag, durch Verstärkung der Konzentration stärkere Reaktionen und bei mehr Individuen hervorzurufen.

Bei der sicher bestehenden, wenn auch entfernten Gefahr einer Übertragung von Lues von einem Menschen auf den anderen muss vor jeder weiteren Impfung die Platin-Iridium-Impflanzette ausgeglüht werden.

Kontrollimpfungen: Bei der verschiedenen Empfindlichkeit der Haut der einzelnen Individuen gegenüber traumatischen Reizen ist eine Kontrollimpfung erforderlich, welche bei Individuen mit sehr zarter Haut zu einer leichten Schorfbildung, allerdings ohne alle Zeichen entzündlicher Reizung, führt. Die Kontrollbohrung wird in einem Tropfen steriler physiologischer Kochsalzlösung oder in einer 5%igen Glyzerin- und 0,1%igen Karbollösung (entsprechend der Glyzerin-Karbolsäurekonzentration der benutzten Tuberkulinlösung) ausgeführt und ermöglicht es, durch Vergleich der etwa auftretenden meist minimalen Wundreaktionen mit der Reaktion auf Tuberkulin ein einwandfreies Bild zu gewinnen.

Es sind stets für Kontrollstelle und für die Tuberkulinimpfung **zwei** verschiedene Impfbohrer zu verwenden. Es genügen zur Herbeiführung einer Reaktion oft minimalste Mengen von Tuberkulin. Das Tuberkulin ist nach meinen Erfahrungen von einer grossen Hitzebeständigkeit und so kann es bei Verwechselung des Kontroll- mit dem Tuberkulinimpfbohrer zu Tuberkulinreaktionen an der Kontrollstelle kommen. Es ist dies wiederholt vorgekommen, besonders wenn zum Ausglühen eine nicht sehr heisse Spiritusflamme verwendet worden war. Aus gleichen Gründen soll die Kontrollstelle nicht zu nahe der kutanen Tuberkulinimpfung stets peripher von ihr, am besten am

andern Arm ausgeführt werden. Zur Anstellung der Kutanreaktion kann jede Körperstelle benutzt werden, am meisten empfiehlt sich die Volarfläche des Vorderarms. Man lässt den Tuberkulintropfen 3 Minuten auf der Bohrung stehen oder bedeckt die Bohrung für 10 Minuten mit einer Spur Watte, die sich vollkommen mit dem Tuberkulin imbibieren muss. Bei ambulanten Patienten befestigt man das Wattestückchen mit Heftpflaster.

Der Ablauf der Kutan-Reaktion.

1. Die Kutanreaktion. Direkt im Anschluss an die Impfung tritt an der Impfstelle und an der Kontrollstelle eine leichte Rötung und Schwellung auf. Es ist dieser Prozess auf die leichte traumatische Reizung, die bei der Impfung gesetzt wird, zu beziehen. Die Rötung ist gewöhnlich nach 2 Stunden schon wieder abgeblasst. bei einer zum positiven Erfolg führenden Impfung kann dann unter Umständen schon nach 3 Stunden eine erneute Rötung sich geltend machen, die an der Kontrollstelle fehlt. Die Intensität der Rötung nimmt dann zu bis zu einem Maximum, das in einzelnen Fällen verschieden liegen kann, aber häufig zwischen der 12. und 24. Stunde liegt. Der Zeitpunkt, von dem an die Reaktion abflaut, ist ein verschiedener. Bei der Beurteilung des **Grades** der Reaktion ist dem subjektiven Ermessen ein nicht unbeträchtlicher Spielraum gegeben. Um diesen möglichst auszuscheiden, raten wir bei der diagnostischen Verwertung, nur deutliche Reaktionen in Betracht zu ziehen. Von diesen deutlichen Reaktionen unterscheiden weiter 3 Grade, (cf. Tafel 4)

1. deutliche Reaktion,
2. starke Reaktion,
3. aussergewöhnlich starke Reaktion.

Wer häufig Kutanreaktionen anstellt, wird nicht im Zweifel sein, was eine aussergewöhnlich starke Reaktion ist, auch die Unterscheidung von deutlicher und starker Reaktion macht meist keine Schwierigkeit. Die Reaktionen können in 3 Typen verlaufen.

Diese 3 Typen, auf welche wir wegen ihrer grossen Bedeutung noch mehrfach zurückkommen müssen, sind in ihrem Charakter leicht an den beigegebenen Kurven zu erkennen; wir fügen hier eine Kurve bei, aus welcher der verschiedene Ablauf der Reaktionen dadurch besonders deutlich hervortritt, dass 3 Kurven in ein Koordinatensystem eingezeichnet sind.

Wir unterscheiden folgende Typen positiver Kutanreaktion:

1. Die Normalreaktion: Sie beginnt nach 6—15 Stunden, erreicht gewöhnlich am zweiten Tag ihren Höhepunkt und fällt dann langsam ab, so dass sie am vierten Tage bis auf einen Pigmentfleck abgelaufen ist. (s. Kurventafel 1 u. 2.)

2. Die Schnellreaktion: Sie beginnt nach 6—12 Stunden und fällt gewöhnlich auch quantitativ sehr schwach aus, doch ist ihr Charakteristikum, dass sie nach 36, meist schon nach **24** Stunden vollkommen abgeklungen ist (s. Kurventafel 3, 4, 5).
3. Die Dauerreaktion: Sie beginnt nach 6—15 Stunden und hält länger als 4 Tage an; es bildet sich eine sehr ausgesprochene Papel, die bis 4 Wochen und länger bestehen bleiben kann. Nach ihrem Verschwinden bleibt noch längere Zeit eine bräunliche Pigmentation zurück. Jede über 4 Tage anhaltende Reaktion ist eine Dauerreaktion und zwar um so mehr, je länger sie persistiert. Man bezeichnet sie als Dauerreaktion von 14 Tagen etc. (s. Kurventafel 6, 7, 8, 10).

Die Tuberkulinreaktionen beginnen also nicht gleich nach der Tuberkulineinverleibung, sondern haben eine im Einzelfall schwankende „Inkubations- oder Latenzzeit“.

Die an der Impfstelle sich abspielenden Vorgänge sind folgende: Das erste ist meist eine lokale Hyperämie, daran schliesst sich eine Exsudation, die bewirkt, dass die Impfstelle an der Oberfläche etwas erhaben erscheint. (Es ist dies oft besser zu palpieren, als zu sehen.) Die Exsudation ist häufig von Anfang an prall und zirkumskript, und tatsächlich gehen diese festen Quaddeln sehr häufig in eine Papel über.

Bisweilen wird die zentrale Quaddel von einer fluxionären Rötung umgeben, der sogenannten Area. Es kann an einer Reaktionsstelle die Area in verschiedenen Schüben oder in konzentrischen, zeitlich sich folgenden Ringen auftreten (cf. Kurventafel 10).

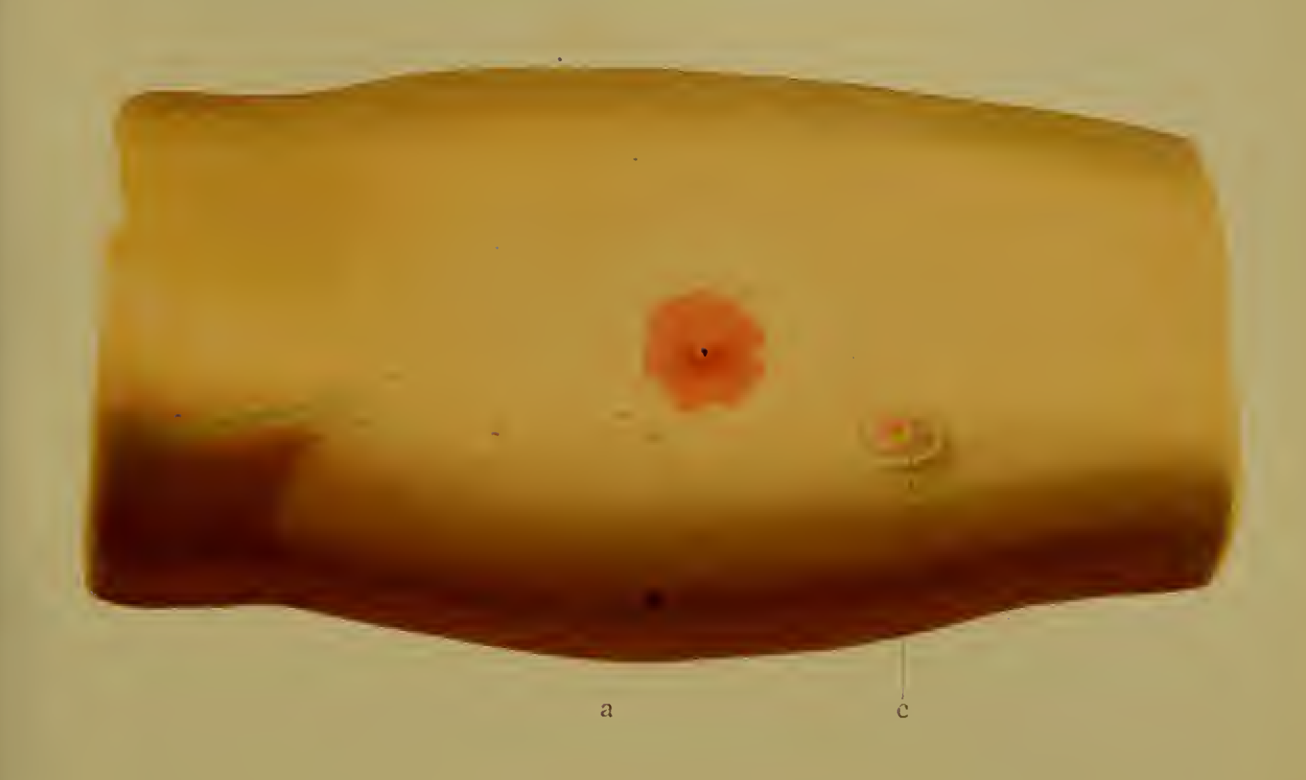
Die zentrale Quaddel ist, wenn die Exsudation stark ist, meist blass: bedingt durch Kompression der Blutgefässe durch das Exsudat.

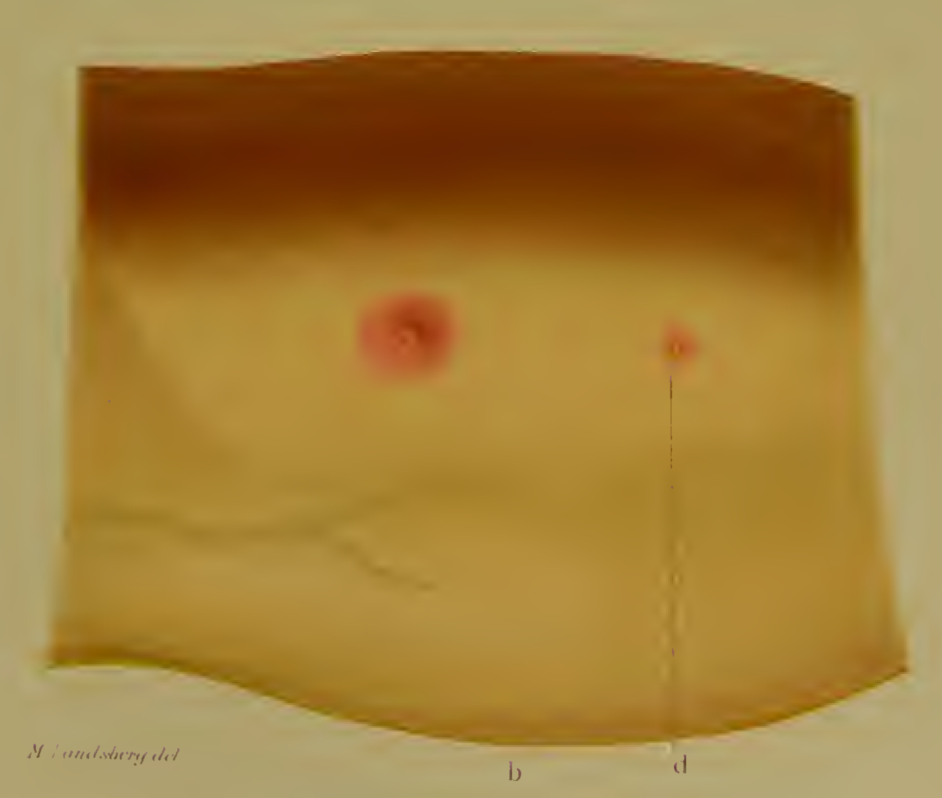
Seltenere Formen der Reaktion.

Besondere Erwähnung verdienen einige ungewöhnliche Formen der Reaktion, die wir nur in einzelnen Fällen gesehen haben. In vereinzelten Fällen, besonders dann wenn die Hautreaktion ungewöhnlich stark ist, wird die straffe Papel im Zentrum allmählich weich und es bildete sich ein Bläschen, das mit trübgrauem Inhalt gefüllt einer Vakzine-Pustel täuschend ähnlich ist. Das Zentrum der Papel kann eine Abschuppung zeigen, so dass der Prozess sehr lebhaft an das Bild eines Herpes tonsurans (herpetiforme Art der Reaktion) erinnert, um die Pustel herum kann man bisweilen das Aufschiessen herpesartiger Bläschen, die meist ohne flüssigen Inhalt bekommen zu haben, wieder eintrocknen.



Kutanreaktionen.





M. Landsberg del.

2 Typen der Kutanreaktion.
c. alte Kutanreaktion (Residuen)
d. Kontrollstelle,

Wolff-Eisner, Frühdiagnose und Tuberkulose Immunität. 2. Aufl.



Es ist dies ebenfalls eine Herpes-Form der Reaktion, von Pirquet als skrophulöse Form der Reaktion bezeichnet, weil er glaubt, sie an skrophulösen Kindern am häufigsten beobachtet zu haben. Ferner unterscheidet er die torpide Reaktion, die erst am dritten oder vierten Tag auftritt und von der er nicht wusste, welche Bedeutung er ihr zuerkennen sollte; weiter beschreibt er farblose Papeln oder livide Flecken ohne Exsudation, die er als kachektische Reaktion bezeichnet, ferner die Wiederholungsimpfreaktion, die erst bei Wiederholung der Impfung positiv ausfällt, von ihm nicht gut als „sekundäre Reaktion" bezeichnet.

Man wird noch eine grosse Anzahl von Reaktionsformen entdecken und beschreiben können, wenn die Dermatologen diesen Reaktionsformen ihr Interesse zuwenden. Tatsächlich sind auch von Bandler und Kreibich verschiedene Formen des Hauttuberkulids als Folgen der Reaktion beschrieben (cf. spez. Abschnitt über Anwendung der Reaktionen in der Kinderheilkunde und Dermatologie). Der Feststellung dieser verschiedenen Reaktionsformen kann vielleicht eine verschiedene klinische Dignität zukommen, es erklärt ferner die verschiedene Reaktion auf den gleichen Reiz des Tuberkulins auch die Vielgestaltigkeit der tuberkulösen Hautaffektionen und der Reaktionen auf Tuberkulin.

Schädigungen bei der Kutanimpfung.

Die subjektiven Erscheinungen, welche die Kutanreaktion macht, sind minimal; einigemal wurde bei den Geimpften ein Jucken beobachtet, das besonders bei den längere Zeit persistierenden Formen stärker auftrat; doch kann es nicht sehr bedeutend sein, weil ein Kratzen der Reaktionsstellen nicht bemerkt wurde und das Jucken nicht von selbst geklagt, sondern erst bei direkt hierauf gerichteter Frage mitgeteilt wurde. Erwähnt sei das Auftreten von Phlyktänen, von Schnupfen und Lichen scrophulosorum, die bei Kindern im Anschluss an die kutane Impfung beobachtet wurden (s. Abschnitt Kinderheilkunde. Moro-Doganoff bei 3 tuberkulösen Kindern 6—15 Tage nach der Kutanimpfung.) Ein solches Vorkommnis ist zum mindesten sehr selten. Wird die Kutanimpfung in einem tuberkulösen Herd selbst ausgeführt, kann durch Nekrose ein Geschwür entstehen, in seltenen Fällen auch bei Impfung an einer scheinbar gesunden Hautstelle (Oppenheim, Pfaundler, Pirquet); es bildet sich um das Geschwür eine skrophulodermaartige Infiltration. Der Prozess gelangt stets zur Heilung.

Die Reaktionsstelle ist bei Benutzung eines Impfbohrers rund, bei Verwendung eines Impfschnittes oval. Bisweilen gehen von dem

runden Zentrum zackige Ränder aus, ein Zeichen dafür, dass Tuberkulin in den Lymphgefässen forttransportiert wird. In sehr seltenen Fällen können die Lymphgefässe auf weitere Strecken sich röten, einmal kam es sogar zu einer Schwellung der Kubitaldrüsen, die jedoch in 3 Tagen abklang. In einem Fall ging die Rötung peripherwärts (retrograde Lymphangitis). Die Beteiligung der Lymphgefässe tritt besonders deutlich hervor, wenn durch eine subkutane Injektion das Wiederaufflammen einer abgelaufenen Kutanreaktion bewirkt wird (s. d.).

Bei der Schilderung der Reaktionstypen wurde davon ausgegangen, dass man zur Anstellung der Reaktion frisch hergestelltes, steriles Tuberkulin verwendet, und nicht durch das Vorhandensein bakterieller Verunreinigungen Komplikationen schafft.

Bei der Verwendung bakteriell verunreinigten Tuberkulins sollen bei Individuen, die auf einwandfreies Tuberkulin keine Reaktion zeigen, an den Impfstellen sich kleine Papeln von 2—3 mm Durchmesser bilden, die unter dem Schorf Spuren von Eiter zeigen[1]).

2. Die Konjunktivalreaktion nach Wolff-Eisner und Calmette.

Technik.

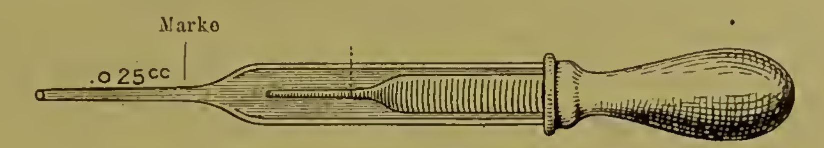
Die Technik der konjunktivalen Tuberkulindiagnostik ist, wenn es überhaupt möglich, noch einfacher als die der Kutanimpfung. Man geht nach dem von allen Ärzten gebrauchten Modus der Einverleibung eines Tropfens Flüssigkeit in die Konjunktiva zur Behandlung der Konjunktivitis oder bei der Eintropfung von Atropin zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken vor: Es wird das untere Augenlid abgezogen und der Tropfen instilliert. Da es nun erforderlich ist, dass die Konjunktiva sich, wenn auch für kurze Zeit, in der eingeträufelten Flüssigkeit gewissermassen badet, werden einige weitere Massnahmen erforderlich, die viel schneller ausgeführt als hier aufgeführt werden können. Bei einzelnen Individuen ist die beim Abziehen des unteren Lides entstehende Höhlung ausserordentlich flach, so dass der Tropfen leicht wieder ausfliesst; man tut gut, den Kopf ein wenig nach hinten legen zu lassen, um die Neigung zum Abfliessen des Tropfens zu vermindern. Dann hält man das untere Lid ca. ½ Minute abgezogen, um das Baden der Schleimhäute in der Lösung zu sichern und trifft dann die Anordnung, dass der Patient mit leicht nach hinten geneigtem Kopf noch eine halbe

---

1) Engel und Bauer sollen nach Pirquet einer derartigen Verwechselung zum Opfer gefallen sein, wodurch ihre enormen Zahlen von positiver Reaktion bei Säuglingen ihre Erklärung finden würden.

Minute ohne Schliessen des Auges verharrt, um das durch Lidkontraktion bedingte Hinauspressen des Tropfens zu verhindern.

Baldwin (Journ. of Amer. med. Ass., 14. Dez. 1907) misst den Tuberkulintropfen in einer Pipette (0,25 ccm) und benutzt zur besseren Dosierung die sogenannte Kapillarpipette (s. Abbildung).



Pipette zur Dosierung eines Tropfens nach Baldwin.

Schutzverbände. In Fällen, in denen dem Ausfall der Probe eine besondere Wichtigkeit beigemessen wird, empfiehlt es sich vielleicht, durch Überlegen eines Augenschutzverbandes (Uhrglasverband der Ophthalmologen) oder einer durchsichtigen Zelluloidschutzkappe — wie sie jetzt bei der Vakzination empfohlen wird — ein Reiben des Auges mit den Fingern und eine eventuell sich hieraus ergebende traumatische entzündliche Reizung und Sekundärinfektion zu verhindern (keinen Bindenverband [Monoculus], der an sich Reizung bedingen kann). Bei unseren Untersuchungen haben sich solche Vorsichtsmassnahmen nicht als erforderlich erwiesen, die Neigung zum Reiben und Jucken der Augen war nur eine ausserordentlich geringe. Bei Verdacht auf Simulation ist ein solcher Verband ebenfalls angezeigt.

Die oben beschriebenen Massnahmen zur Vermeidung des Herausdrückens des Tropfens Tuberkulinlösung sind zur Sicherung des Reaktionsergebnisses von grosser praktischer Bedeutung. Der Praktiker, der nur bei einzelnen Individuen die Reaktion anzustellen hat, wird von selbst seine Aufmerksamkeit auf diesen Punkt richten.

Konzentration der Lösung.



Man tut gut, sich die erforderlichen Alttuberkulin Ruete-Enoch 1 %-Lösungen einfach durch Vermischen mit sterilen Pipetten herzustellen und in ein steriles Gefäss überzutragen[1]). Es empfiehlt sich, die an einem Tage zu verwertende Menge in ein Blockschälchen zu giessen und von dort mit der Pipette auf die Konjunktiva zu bringen.

[1]) Man braucht 2 Pipetten:

1. eine zu 1 ccm geteilt in $^{1}/_{100}$ ccm
2. eine zu 10 ccm geteiltein $^{1}/_{10}$ ccm.

Zur Herstellung einer 1%igen Lösung nimmt man in Pipette 1 0,1 ccm Tuberkulin und mischt 9,9 ccm physiologische Kochsalzlösung aus Pipette 2. Eine 2%ige Lösung stellt man her durch Vermischen von 0,2 + 9,8 etc.

Taucht man nämlich die benutzte Pipette, die manchmal unvermeidlich mit der Konjunktiva in Berührung kommt, in die Stammlösung selbst, die man noch an anderen Tagen benutzen will, so entsteht leicht eine Bakterienentwickelung, welche die Möglichkeit einer Infektion der Konjunktiva bei Anstellung der Konjunktivalreaktion eröffnet. Die Bakterienentwickelung lässt nach unseren Erfahrungen ausserdem eine dünne Tuberkulinlösung unwirksam werden. Wir raten deshalb jetzt die Lösung, welche zur konjunktivalen Reaktion angewendet werden soll, **täglich** frisch herzustellen oder bereiten zu lassen.

Testpräparate. Calmette hat zur Vermeidung der „Reizwirkung des Glyzerins" auf die Schleimhaut ein durch Alkohol präzipitiertes Tuberkulin verwendet. Er nimmt eine sechs Wochen alte Kultur von Rindertuberkelbazillen und tötet sie im Autoklaven bei 110 Grad während 20 Minuten ab, dampft sie bei 80 bis 90 Grad auf ein Zehntel ein und filtriert; dann präzipitiert er durch 95% Alkohol. Die Präzipitation wird durch Zusatz eines Stückchens Chlornatrium ausserordentlich beschleunigt. Er filtriert dann durch ein Papierfilter, schabt das Präzipitat ab, trocknet es in der Wärme oder besser im luftleeren Raum. Diese Prozeduren werden zur weiteren Reinigung noch zweimal wiederholt; man erhält ein weissliches Pulver, das glyzerinfrei ist und vor allem nicht durch Harze und Wachse verunreinigt sein soll.

Der Calmettesche Gedanke der Reinigung des Tuberkulins durch Alkohol kann übrigens keinen Anspruch auf Neuheit erheben. Koch selbst stellte schon ein Tuberculinum depuratum her, indem er das Tuberkulin mit dem $1^1/_2$fachen Volumen absoluten Alkohols fällte und den nach 24 Stunden entstandenen Niederschlag wiederholt mit 60% Alkohol wusch. In gleicher Weise wird das Tuberculinum depuratum von Klebs hergestellt, der ebenfalls mit der Alkoholfällung beginnt. Er fällt das Rohtuberkulin mit der 5—10fachen Menge absoluten Alkohols und schliesst dann weitere Reinigungsprozeduren an (zit. nach Pick Darstellung der Antigene in Kraus-Levaditi Hdb. der Technik und Methodik der Immunn.-Forsch. Jena 1907. S. 364). Ferner stellte auch Maragliano schon ein wässeriges, glyzerinfreies Tuberkulin her.

Das Institut Pasteur de Lille liefert das eben beschriebene Präparat 1. in Pulverform: je 5 Milligramm, die zur Herstellung einer 1% Lösung in 10 Tropfen sterilem Wasser aufgelöst werden sollen, 2. eine sterilisierte 1% Lösung in abgeschmolzenen Röhrchen; die Höchster Farbwerke brachten ein gleiches Präparat in den Handel, das sie ebenfalls Testtuberkulin nennen. Es wurde erst in 1%, später in 0,1% Lösung zur Anwendung empfohlen.

Es besteht überhaupt keine Veranlassung zur Anwendung der Testpräparate. Eine Reizwirkung des Glyzerins bei den aus gewöhnlichem Tuberkulin hergestellten Lösungen ist absolut nicht

vorhanden. Das Volltuberkulin enthält höchstens 20 % Glyzerin und 0,5 % Karbolsäure; eine 1 % Lösung enthält also höchstens 0,2 % Glyzerin und 0,005 % Karbol. Diese Konzentration löst niemals Reizerscheinungen aus, die nach Eppenstein (Med. Klinik 1907, Nr. 36) und Fritz Levy sogar nach 2 % Glyzerin ausbleiben.

Wir haben den Einwand gegen die Testpräparate, dass sie den Preis für die Reaktion ausserordentlich verteuern, und wir gerade in der Billigkeit und Leichtigkeit der Anwendung einen Hauptvorzug der konjunktivalen Reaktion sehen. Die Anstellung einer Reaktion kostet mit diesem Testtuberkulin 30 bis 100 Pfennig gegenüber 1/20 bis 1/2 Pfennig bei der Verwendung von Alttuberkulin.

Die Testtuberkuline sind zu stark und zwar ursprünglich wohl infolge eines Rechenfehlers. Das betreffende Tuberkulin wird mit Alkohol ausgefällt; die Lösung wurde nicht auf das ursprüngliche Volumen berechnet, sondern auf das Gewicht der Trockensubstanz bestimmt. Dasselbe gilt, wie mehrfach ausgeführt, für das Calmettesche Tuberkulin Test.

Ein Versuch von Stadelmann und mir stellt die Verhältnisse (Deutsch. med. Woch. 1908, S. 357) klar: Aus 100 ccm Tuberkulin werden mit Alkohol ca. 10 g wirksamer Trockensubstanz ausgefällt. Würde diese Menge wieder in 100 ccm gelöst, so würde das ursprüngliche Volltuberkulin wieder erreicht sein. Wird jedoch aus 1 g eine auf das Gewicht bezogene 1 % Lösung hergestellt, d. h. wird dieses 1 g in 100 ccm gelöst und als 1 % Testlösung in den Handel gebracht, so ist die 1 % Testlösung **10 mal** stärker als eine 1 % Alttuberkulinlösung.

Es wurden nun mit diesen Testpräparaten sehr ungünstige Erfahrungen gemacht (s. Kapitel Schädigungen durch Anstellung der Konjunktivalreaktion).

Von Calmette werden ohne Angabe des Grundes Rindertuberkelbazillen benutzt. Wenn die Verschiedenheit der Rindertuberkelbazillen von den Menschentuberkelbazillen auch noch nicht absolut erwiesen ist, so ist sie doch nach Kochs Versuchen wahrscheinlich und zum mindesten in Betracht zu ziehen, und es empfiehlt sich, zur Anstellung der Reaktion am Menschen Derivate von Tuberkelbazillen menschlicher Herkunft zu verwenden, wenn man nicht gerade Untersuchungen speziell über die Frage nach der Häufigkeit von durch Rindertuberkelbazillen bedingten Erkrankungen beim Menschen beabsichtigt.

Besondere Beachtung verdienen die Vorsichtsmassregeln bei Massenuntersuchungen und einige Unstimmigkeiten, die sich zwischen Tuberkulin-Kutan- und Subkutanreaktion einerseits- und der Konjunktivalreaktion andererseits ergeben haben, fanden in allen Fällen ihre zwanglose Erklärung, als bei Beachtung dieser Vorsichtsmass-

regeln, die Instillation eines Tropfens Tuberkulinlösung in das andere Auge eine prompte und deutliche Reaktion ergab. Da man, wie aus unseren weiteren Ausführungen hervorgeht, Wiederholungen an dem gleichen Auge unbedingt vermeiden muss, so ist an dem anderen Auge nur eine einmalige Wiederholung möglich, woraus sich schon ergibt, dass man bei der ersten Ausführung auf diese Vorsichtsmassregel achten muss, deren vollkommene Beachtung die Anstellung der Reaktion noch immer mit dem kurzen Zeitaufwand von ca. einer Minute gestattet. (Vergl. bes. den Abschnitt Erfahrungen bei der Wiederholung der Impfung.)

Verschiedene Autoren wählen abweichende Konzentrationen. Die Ergebnisse werden hierdurch im Prinzip nicht berührt; eine nicht geringe Anzahl von Autoren verwendet nacheinander steigende Konzentrationen ($^1/_2$—4%).

Die Wiederholung der Reaktion mit steigenden Konzentrationen ist aus noch weiter zu erörternden Gründen nicht zulässig. Man muss eine **Konzentration** der Lösung ausfindig machen, welche, ohne Schädigungen zu setzen, **gleich bei der ersten Anwendung** in den geeigneten Fällen eine deutliche Reaktion gibt. So kommt es darauf an, durch längere Erfahrung die Konzentration der Lösung so abzustimmen, dass sie für aktive Prozesse die deutlichsten Reaktionen gibt, ohne durch die Stärke der benutzten Tuberkulinlösung auch bei klinisch Gesunden (in zweifelhaften Fällen) zu einem Ausschlage zu führen.

Als eine Konzentration, die allen Anforderungen genügt, hat sich eine **1**%ige Tuberkulinlösung Ruete-Enoch zur Ophthalmoreaktion erwiesen, die wir darum stets zur ersten Instillation verwenden.

Erlandsen hat diesen Gedanken und diese Ausführungen fast wörtlich aufgegriffen (cf. auch 1. Aufl. S. 18 Zeile 1—8) und glaubt, in der 1%igen Lösung die Abstimmung getroffen zu haben, welche auch bei kutaner Anwendung aktive Prozesse aufdeckt; doch sind unsere schon vorher in dieser Richtung durchgeführten Versuche nicht von Erfolg begleitet gewesen.

Wir sehen in der Billigkeit und Einfachheit der Konjunktivalreaktion in der Form, wie wir sie empfehlen, einen Hauptvorzug der Methode, welcher es gestattet, dass alle Ärzte auch im abgelegensten Ort ohne alle Hilfsmittel die Reaktion anzuwenden in der Lage sind, deren Kosten sich, je nachdem man sich die Lösung selbst herstellt oder anfertigen lässt, pro Reaktion auf ein Zwanzigstel bis einen halben Pfennig stellt.

Der Ablauf der Konjunktival-Reaktion.

Bei der Konjunktivalreaktion beginnt nach 6—24 Stunden die Konjunktiva sich zu röten, was durch Vergleich mit dem nicht behandelten Auge erkannt wird. Von Calmette und den anderen französischen Autoren, ebenso von Eppenstein, wird angegeben, dass zuerst die Karunkel sich rötet. Wir können dies für einzelne Fälle bestätigen, es entspricht dieser Angabe, dass bei der Pollenempfindlichkeit der Konjunktiva (Heufieber) von den Kranken speziell über starken Juckreiz in der Karunkel geklagt wird. Da die eingebrachte Flüssigkeit durch den Tränennasengang entleert wird und an der Karunkel sich etwas staut, so bleibt die Karunkel am längsten mit der Tuberkulinlösung in Berührung (cf. Tafel 5).

Grade der Reaktion. Es sind hier ebenfalls 3 Grade der Reaktion zu unterscheiden: Die Reaktion erstreckt sich auf Schleimhaut, Gefässe, Follikelapparat. Das innere Auge bleibt bei sachgemässer Anstellung der Reaktion von allen Reaktionserscheinungen frei, was durch anatomische Verhältnisse seine Erklärung findet.

Saftbahnen im Auge zwischen Konjunktiva und Uvea.

Ich verdanke die Darstellung der folgenden anatomischen Verhältnisse meinem Freunde, dem Augenarzte Dr. Emil Levi in Stuttgart.

Konjunktiva und Uvea haben getrennte Gefässsysteme, die aber durch die Rami perforantes der vorderen Ziliararterien miteinander in Verbindung stehen und mit konjunktivalen Gefässen gemeinsam den die Cornea umgebenden Gefässkranz, das sogenannte Randschlingennetz bilden. Diese Verbindung ist aber verhältnismässig geringfügig (cf. das Lebersche Schema des Gefässverlaufs im Fuchs, Lehrbuch der Augenheilkunde). Die ausführlichste Darstellung findet sich bei Leber, die Zirkulation und Ernährungsverhältnisse des Auges in Graefe-Sämisch, Handbuch der Augenheilkunde, 2. Aufl. Band II, 2. Es würde dieses Verhalten der Gefässkommunikationen erklären, dass wir einmal bei einem Patienten nach Anstellung der Konjunktivalreaktion eine ziliare, einmal eine perikorneale Injektion beobachtet haben (sowohl das Vorkommnis als solches, als auch die Seltenheit der Beobachtung).

Ein Übergreifen der Reaktion von der Konjunktiva auf das innere Auge wäre auch, abgesehen von der bestehenden Gefässverbindung, noch durch Saftlücken und Lymphbahnen möglich (durch die vordere Kammer und Kornea hindurch), denn die in der Ophthalmologie so viel gebrauchten Mittel wie das Atropin und andere gelangen nur auf diesem Wege zum inneren Auge. Bei albuminoiden Stoffen erscheint jedoch eine geringere Resorption wahrscheinlich. Vergl. auch über die Resorption kolloider Stoffe durch die Hornhaut Leber l. c. S. 387. Dieser Resorption gegenüber spielt die Resorption auf dem Blutwege eine viel geringere Rolle (s. l. c. S. 375). Praktisch wird wohl das Ausbleiben von Erscheinungen im inneren Auge bei Anwendung der konjunktivalen Tuberkulinreaktion dadurch zu erklären sein, dass die zur Uvea gelangende Tuberkulinmenge zu gering ist, um eine Reizung hervorzurufen. Doch ist in Betracht zu ziehen, dass schon bei vor-

her bestehender Injektion der Gefässe vor allem der des inneren Auges und besonders bei Veränderungen der Kornea die Resorptionsverhältnisse für Tuberkulin ganz anders liegen können.

Saftbahnen zwischen beiden Augen.

Während Kommunikationen der Saftbahn zwischem dem Uvealtraktus beider Augen bestehen, wie sich schon rein klinisch aus der Panophthalmie erschliessen lässt, so bestehen zwischen beiden Konjunktiven keine Kommunikationen. Eversbusch hat versucht, solche Kommunikationen nachzuweisen, doch ist ihm dieser Nachweis nicht gelungen. Unsere Befunde befinden sich hiermit im Einklang, nur in ganz vereinzelten Fällen haben wir eine Spur Rötung des anderen Auges beobachtet. Aus diesen Fällen ist jedoch nicht etwa das Vorhandensein von Kommunikationen zu folgern, sondern es ist wahrscheinlicher, dass der Patient mit dem Finger eine Spur Tuberkulin in das nicht behandelte Auge gebracht hat. Die Beobachtung von Cohn, dass bei Wiederholung der Instillation sich eine starke Reaktion nicht nur an dem Auge zeigt, welches vorher Tuberkulin einverleibt bekommen hatte, sondern dass auch das nicht vorbehandelte Auge — für welchen Vorgang Cohn eine Deutung nicht versucht — bei später erfolgender Tuberkulineinverleibung sich als überempfindlich erweist, lässt sich ebenfalls nur durch eine Übertragung von Tuberkulin erklären. Eine direkte Kommunikation der Konjunktiven besteht nicht. Eine sympathische Übertragung der Entzündung auf dem Wege der Nervenbahn ist unwahrscheinlich, um so mehr, als es sich in den Cohnschen Beobachtungen nicht um die Übertragung einer Entzündung, sondern nur um die Übertragung einer Empfindlichkeit handelt. Dass Tuberkulin auf dem Wege der Ziliarnerven in das andere Auge gelangt (cf. Schirmer, Die sympath. Augenerkr. Gräfe-Sämisch Handbuch. Bd. 6), wird so lange abzulehnen sein, bis man das Einfachste und Naheliegendste durch die Versuchsanordnung ausschliesst und feststellt, ob die Überempfindlichkeit des anderen Auges ausbleibt, wenn man durch die Versuchsanordnung die Übertragung von Tuberkulin durch den Finger verhindert (Uhrglas- oder Zelluloidkappenverband) [1].

Spätreaktionen, d. h. Reaktionen, die später als nach 24 Stunden einsetzen, kommen spärlich vor. Sie sind jedenfalls so selten, dass sie praktisch vernachlässigt werden können. Wir sahen 2 Fälle unter 3000. Es ist daher nicht auszuschliessen, ob es sich nicht um eine zufällig entstehende Konjunktivitis anderer Ätiologie handelt.

Dauer der Reaktion. Die Konjunktivalreaktion, nach den gegebenen Vorschriften angestellt, pflegt direkt nach dem erreichten Höhepunkt schon abzufallen, so dass oft am zweiten, fast stets am dritten und vierten Tage von der stattgehabten Reaktionsanstellung nichts mehr festzustellen ist. Länger andauernde Reaktionen kommen durch Nichtbeachtung der Kontraindikationen zustande (s. d.). Vereinzelt kann man auch bei genauer Beachtung der Kontraindikationen länger andauernde Reaktionen sehen, wenn die betreffende Konjunktiva

[1] Dieser Deutung hat sich Seligmann angeschlossen.

durch frühere tuberkulöse (skrofulöse) Erkrankung überempfindlich ist und dies bei Anstellung der Konjunktivalprobe unbekannt war. Wir sahen unter über 3000 Fällen nur 5 mit länger anhaltender Reaktion.

1. Grad der Reaktion. Sie beschränkt sich meist auf eine Rötung der Konjunktiva. Bisweilen ist speziell nur die Karunkel gerötet und leicht sukkulent, was bei Bewegungen des Augapfels nach aussen deutlich wird; es treten als Zeichen der Reaktion u. U. die Follikel gegenüber dem Kontrollauge etwas hervor, ohne dass eine direkte Vergrösserung sicher erkennbar wäre. Die Conjunctiva bulbi beteiligt sich weniger an der Reaktion.

2. und 3. Grad der Reaktion. Alle genannten Erscheinungen treten in gesteigerter Intensität auf.

Die Rötung ist eine verstärkte und kann mit einer Schleim-Fibrinexsudation verbunden sein. Bei dem dritten Grad gehen die Erscheinungen noch mit Auflockerung der Konjunktiva und seröser Durchtränkung (Chemosis) einher[1]). Bei Anwendung des 1%igen Alt-Tuberkulins Ruete-Enoch zur Ophthalmoreaktion sind die Erscheinungen des dritten Grades ganz aussergewöhnlich selten.

Die Follikel der Konjunktiva treten oft stecknadelkopfgross und glasig geschwollen deutlich hervor. Das Bild erinnert direkt an ein Trachom.

Die Kontraindikationen der Anstellung der Konjunktivalreaktion, die durch die Konjunktivalreaktion gesetzten Schädigungen und ihre Vermeidung.

Die Kontraindikationen.

Nach unseren Mitteilungen stellt sich die Konjunktivalreaktion als eine meist in 2—4 Tagen ablaufende, selten 4—8 Tage andauernde harmlose diagnostische Methode dar. Selbst stärkere Reaktionen machen nur die Erscheinungen einer gewöhnlichen Konjunktivitis, beschränken sich auf ein Gefühl von Schwere in den Lidern und ein leichtes Fremdkörpergefühl. Aber wie jede Methode, die sich eines an sich nicht indifferenten Mittels bedient, hat die Konjunktivalreaktion ihre Indikationen und Kontraindikationen, bei deren Missachtung bisweilen Schädigungen und sogar solche schwererer Natur auftreten können.

Die Kontraindikationen lassen sich aus dem Wesen der Tuberkulinwirkung und aus der empirischen Beobachtung ableiten. Beide Wege

[1]) Selten beobachtet man leichte Hämorrhagien an der Konjunktiva (Ekchymosen, Letulle).

führen zu den gleichen Ergebnissen und so ist es uns bei Innehaltung der auf theoretischer Basis aufgestellten Kontraindikationen gelungen, Schädigungen so gut wie vollkommen zu vermeiden. Den empirischen Nachweis, dass unsere Kontraindikationen mit Recht aufgestellt sind, haben, wie wir noch sehen werden, andere Autoren mehr als zur Genüge erbracht.

Bei der Aufstellung der Kontraindikationen muss man in erster Linie daran denken, dass das Wesen der Lokalreaktionen spez. der Konjunktivalreaktion darin besteht, eine Tuberkulinreaktion im gesunden Gewebe — fern vom Herd —, also unter Vermeidung von Herdreaktionen zu erzeugen. Denn in der Hervorrufung der oft unberechenbaren Herdreaktionen beruht allein die Gefahr der subkutanen Tuberkulininjektion.

Behält man diese Grundlage der Konjunktivalreaktion im Auge, bietet das Verständnis der Kontraindikationen keinerlei Schwierigkeit.

Wir teilen die Kontraindikationen ein in:

1. in sachliche Kontraindikationen, die in dem Wesen der Tuberkulinreaktion ihre Erklärung finden,
2. in technische Kontraindikationen.

I. Sachliche Kontraindikationen.

1. Reïnstillationen in ein schon einmal der Konjunktivalprobe unterworfenes Auge. Die Reïnstillation ist diagnostisch zwecklos, da eine Reaktion, die erst bei Wiederholung auftritt (Wiederholungsreaktion), keinen anderen Schluss zulässt, als eine positive Kutanreaktion (also keinen Schluss auf vorhandene aktive Tuberkulose gestattet).

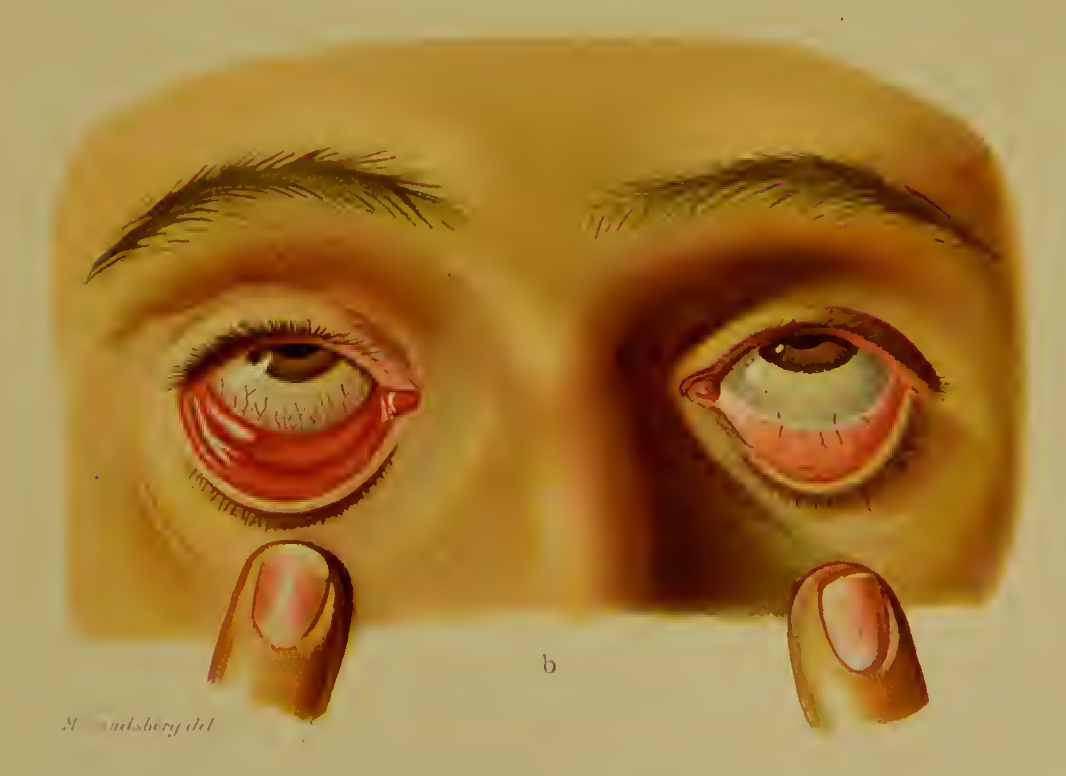
Des weiteren ist die Reïnstillation nicht ganz ungefährlich, da die erste Instillation eine Überempfindlichkeit gegenüber Tuberkulin hinterlassen hat. Das einmal instillierte Auge verhält sich gegenüber Tuberkulin ebenso, wie ein tuberkulöser Herd, durch Reïnstillation bewirkt man demnach das Auftreten einer Herdreaktion, deren Vermeidung die Grundlage der Daseinsberechtigung der Konjunktivalreaktion darstellt. Die Möglichkeit einer starken Herdreaktion ist dann in verstärktem Masse gegeben, wenn das Auge schon einmal konjunktival reagiert hatte.

2. Instillationen von Tuberkulin bei lokaler Augentuberkulose oder Verdacht darauf. Absolut kontraindiziert ist die Anstellung der Konjunktivalreaktion auch in Fällen, in denen früher einmal skrofulöse Augenkrankheiten (Phlyktänen, Korneaflecken etc.) bestanden haben. Die logische Basis der Konjunktivalreaktion ist, wie erwähnt, die Erzeugung einer Reaktion fern vom Krankheitsherde. Bei etwas Über-

Konjunktivalreaktionen.



a

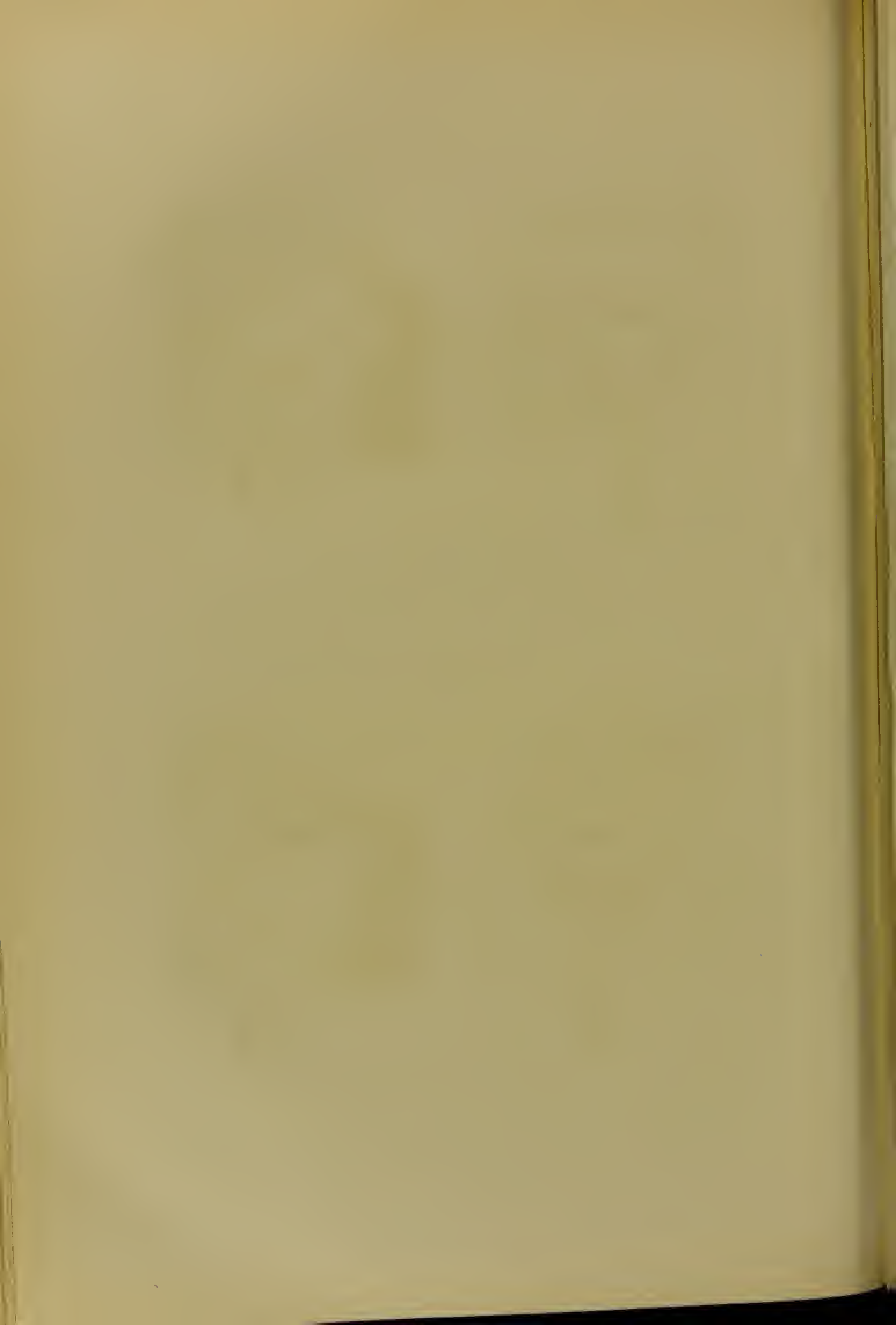


b

M. ...adsberg del.

Positive Konjunktivalreaktionen.
a) oben (rechts) Reaktion zweiten bis dritten Grades.
b) unten (links) Reaktion ersten bis zweiten Grades.

Das Kontrollauge bei a ist deutlich gereizt (Conjunctivitis). Trotzdem bietet, wie die Abb. zeigt, die Erkennung der Konjunktivalreaktion keinerlei Schwierigkeit.



legung würde daher niemand eine hochkonzentrierte Tuberkulinlösung in das Auge bringen, wenn im Auge selbst sich ein tuberkulöser Herd befindet. Die skrofulösen Augenerkrankungen sind ein Zeichen dafür, dass hier eine überaus grosse Empfindlichkeit gegen Tuberkelbazillengifte bestanden hat, die Empire zeigt uns, dass diese Überempfindlichkeit die klinische Heilung viele Jahre überdauern kann. Hieraus erklärt sich diese wichtige Kontraindikation.

Auf diese Tatsache haben nach üblen Erfahrungen Eppenstein[1]), Citron, Feer[2]) und andere mehr aufmerksam gemacht. Sie sahen wiederholt schwerste eitrige Bindehautentzündungen, Eruption von Phlyktänen, Hornhautgeschwüre; die später bei Skrofulösen beschriebenen Schädigungen bedeuten lediglich eine Bestätigung dieser schon bekannten Kontraindikationen, können also nur als solche, nie aber als Beweis für die Gefährlichkeit der Konjunktivalreaktion überhaupt verwertet werden.

Nicht jeder tuberkulöse Herd wird durch eine positive Konjunktivalreaktion in Mitleidenschaft gezogen. Der Grund liegt in den anatomischen Verhältnissen, der mangelnden Kommunikation zwischen Konjunktiva und Uvea. So hat Calmette-Stephenson (Brit. med. Journ., 1907, Nr. 2442), ebenso Petit, Schultze, Zehden, Morax (Soc. des hôp. 6. XII, 1907), Painblan und Brunetière die Konjunktivalreaktion zum Aufschluss über die tuberkulöse Natur von Augenerkrankungen (Iridozyklitis, Skleritis, Chorioiditis) ausdrücklich empfohlen und Citron, Leber und Franke (Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 48) mitgeteilt, dass bei positiver Konjunktivalreaktion eine Iristuberkulose an der Reaktion sich nicht beteiligte.

Es ist bekannt, dass die Gesetze über Kommunikation nur für vollkommen normale Verhältnisse am Auge Geltung haben, die bei Entzündungsvorgängen in unbekannter Weise modifiziert sein können. Es ist daher, obwohl nicht in jedem Falle die Schädigung auch eintreten muss, an dieser Kontraindikation absolut festzuhalten, da man bei Anstellung der Reaktion es nicht in die Hand des Zufalls legen darf, ob eine Schädigung eintritt oder nicht.

3. Die Benutzung ungeeigneter Tuberkulinlösungen. Unsere Versuche haben uns ergeben, dass nicht zwei Tuberkuline sich quantitativ gleichen; bei den Testtuberkulinen haben wir schon auf S. 91 dargelegt, dass sie vielfach stärker als eine 1 %ige Tuberkulinlösung sind. Es ist daher durchaus begreiflich, dass eine 1 %ige Tuberkulintestlösung starke Reaktionen, die zu Schädigungen führen kann, auslöst und es ist verständlich, wenn die Reduzierung auf eine 0,1 %ige Lösung, wie sie die Höchster Farbwerke mit Rücksicht auf die ungünstigen Resultate vorgenommen haben, unter Umständen nicht genügt, um Schädigungen auszuschliessen.

[1]) Med. Klinik 1907, Nr. 36.
[2]) Münch. med. Woch. 1908, Nr. 1.

Untersuchungen von Mitulescu (W. kl. W. 08. Nr. 20) ergaben, dass eine Tuberkulintestlösung Inst. Pasteur Lille 1 : 250 gleichkommt einer Lösung 1 : 1000 Inst. Pasteur Paris und 1 : 10000 Tuberkulintest der Höchster Farbwerke, nach ihm ist also die 1 ‰ige Lösung des Höchster Testpräparates immer noch 10mal zu stark.

Es würden wohl noch häufiger bei Anwendung der so hoch konzentrierten Tuberkulintestlösungen Schädigungen eintreten, wenn nicht, wie nach Analogie mit den Ergebnissen anderer Fällungsversuche anzunehmen ist, bei der Fällung des Tuberkulins wahrscheinlich eine Abschwächung einträte.

Wir verwerten daher die Testpräparate nicht, die vor Alttuberkulin keinerlei Vorzüge besitzen, dagegen bei ihrer Anwendung eine Reihe ganz unberechenbarer Gefahren in sich schliessen. Hierzu kommt noch, dass durch sie die sonst ganz minimalen Kosten der Anstellung der Konjunktivalreaktion ganz wesentlich gesteigert werden (½—5 Pfennige gegen 30—100 Pfennige für eine Konjunktivalreaktion).

Auch Citron, Treupel und Schmidt (M. m. W. 08 Nr. 2), Teichmann (Med. Klin. 08 Nr. 26), Schröder (M. m. W. 08 Nr. 2), Hegler, Goerlich, Schulz-Zehden u. a. haben wiederholt vor der Verwendung der Testpräparate gewarnt, Citron sogar vor der 0,1%igen Lösung des Tuberkulin-Test von Höchst, die noch viel zu stark reize. Schenk (D. m. W. 08 Nr. 2), der die heftigen Reaktionen nur nach dem Höchster Präparat beobachtete, Krause und Hertel, die nach Anwendung von ½ % Tuberkulintest stürmische und anhaltende Reaktionen sahen. Alle diese Autoren geben ausdrücklich an, mit Alttuberkulin Koch diese unangenehmen Erfahrungen nicht gemacht zu haben.

Erlandsen (B. kl. W. 08 Nr. 38) teilt mit, dass er mit Calmetteschem Testtuberkulin phlyktänuloide Affektionen, mit 1% Alttuberkulin nie Komplikationen gesehen hat. Selbst Feer, anfänglich ein Gegner der Konjunktivalreaktion, gibt jetzt an (Naturforschertag 1908), nach einmaliger Instillation 1%igen Alttuberkulins selbst bei Kindern nie dauernden Schaden gesehen zu haben. Erlandsen führt die Schädigungen auf Nichtbeachtung von Kontraindikationen zurück, ebenso Hegler, Baldwin, Schenk, Blümel, Schulz-Zehden, Zöppritz u. a., entsprechend unseren Ausführungen in der Berl. ophth. Ges. Dez. 07, in der Wien. klin. W. 08, Nr. 33 und denen von Teichmann (Med. Klin. 08), ebenso Calmette (D. m. W. 08), der seine Testlösung allerdings nicht wie wir zu den Kontraindikationen rechnet.

Um in der Lage zu sein, dem Praktiker ein einwandfreies und gefahrloses Präparat in die Hand geben zu können, habe ich mich entschlossen, das Tuber-

kulin der Firma Ruete-Enoch für die diagnostischen Zwecke der Lokalreaktionen einer Prüfung zu unterziehen. Für das von mir geprüfte Präparat kann ich eine weitgehende Garantie dahingehend übernehmen, dass es diagnostische Aufschlüsse gewährt und bei Beachtung der Kontraindikationen Schädigungen ausgeschlossen sind.

Eine derartige sachverständige Prüfung, speziell für die Zwecke der Konjunktivalreaktion, ist um so notwendiger, als es sich gezeigt hat, dass selbst bei Präparaten einer Firma geradezu unerklärliche Differenzen des Präparates vorkommen. Die beweisenden Protokolle werde ich an anderer Stelle seinerzeit publizieren.

Ich richte an alle Praktiker, die sich der Methode bedienen möchten, ohne das Risiko von Schädigungen auf sich nehmen zu wollen, die Bitte, künftighin nur das von mir geprüfte Präparat zu verwenden und dieses, vom Serumlaboratorium Ruete-Enoch in Hamburg kommende, in den Apotheken zu verlangen. Es wird Volltuberkulin zur Selbstherstellung der Verdünnungen, ferner 1- und 2%ige Lösungen für die Konjunktivalreaktion, 25% für die Kutanreaktion mit Gebrauchsanweisung abgegeben [1]).

Vor allem aber bitte ich diejenigen, welche ihre Erfahrungen über die Konjunktivalreaktion zu publizieren beabsichtigen, sich dieser Präparate zu bedienen. Die Differenzen der Ergebnisse beruhen zum grössten Teile auf der Verwendung verschiedener Tuberkulinpräparate: die Reaktionen sind in erster Linie von der Tuberkulinkonzentration abhängig. Bei Verwendung verschiedener Präparate wird man nie zu einer Einigung kommen, bei Benützung eines einheitlichen Präparates wird es sich sehr bald zeigen, ob die von mir vertretenen Anschauungen zu Recht bestehen oder nicht.

Man vergesse doch nicht, dass das Tuberkulin nicht an sich ein Gift ist, sondern erst durch Eigenschaften des (aktiv oder latent) tuberkulösen Körpers (die ich, was hier unwesentlich ist, mir als lysierende Stoffe vorstelle) die Fähigkeit erhält, eine Reaktion zu erzeugen. Mit der Einverleibung von Tuberkulin stelle ich die Frage nach dem Vorhandensein derartiger Stoffe; hierüber soll mir der Versuch Aufschluss geben.

Und über diese eine Unbekannte erhält man eine klare Antwort, wenn man nicht durch Einführung miteinander nicht vergleichbarer Tuberkuline (wie sie die Anwendung auch 1%iger Lösung verschiedener Präparate vorstellt) eine zweite Unbekannte in die Rechnung einführt, welche die Beantwortung der aufgeworfenen Frage unmöglich macht. Aus diesen Gründen plaidiere ich für die Verwendung des von mir erprobten einheitlichen Präparates für die Zwecke der Konjunktivalreaktion.

II. Technische Kontraindikationen.

Die auf die Wahl einer zweckmässigen Instillationsflüssigkeit bezüglichen Ausführungen leiten schon zu den technischen Kontraindikationen über. Zu diesen gehört besonders die Verwendung nicht

[1]) Direkt zu beziehen durch die Kaiser Friedrichapotheke Berlin, NW., Karlstr. 20 A.

7*

einwandsfreier, speziell mit Bakterien infizierter Lösungen, welche ihrerseits bakterielle Konjunktivitiden, Entzündungen der Mayboomschen Drüsen etc. zur Folge haben können. Es wird in dieser Beziehung häufig nicht die erforderliche Vorsicht angewandt. Man soll zur Konjunktivalreaktion nur an demselben Tage frisch hergestellte Lösungen benutzen oder wenn man sterilisierte Präparate in abgeschmolzenen Röhrchen anwendet, nur Lösungen benutzen, die erst an demselben Tage eröffnet worden sind (im Winter halten sich kaltgestellte Lösungen natürlich eventuell länger).

Vorsicht ist ferner dringend geboten bei allen auch nicht auf Tuberkulose beruhenden Reizzuständen des inneren Auges (Iritis, Chorioiditis etc.). Ich glaube für die Mehrzahl der Fälle nicht, dass die Anstellung der Reaktion eine Schädigung herbeiführen würde, doch tut man gut, auch die geringste Möglichkeit hierzu zu vermeiden. Zunächst ist es ja von vornherein nicht möglich, eine ätiologische Beteiligung der Tuberkulose an dem in der Uvea sich abspielenden Prozess auszuschliessen. Eine Schädigung ist ferner durch die nach der Konjunktiva geleitete Fluxion denkbar. Die Erkrankungen des inneren Auges sind nicht so häufig, dass durch diese Exklusion die diagnostische Anwendungsmöglichkeit litte.

Calmette hat die Konjunktivitis als Kontraindikation für die Anstellung der Konjunktivalreaktion angegeben. Ganz anders als bei Erkrankungen der Uvea würde hierdurch die Anwendungsmöglichkeit der Konjunktivalreaktion eingeengt. Denn in weiten Bevölkerungskreisen (Industrie- und Feldarbeiter) ist fast niemand von einem Bindehautkatarrh frei. Man braucht diese Kontraindikation in keiner Weise zu berücksichtigen. Wir kennen keine Konjunktivitis, die durch die Tuberkulininstillation an sich — ohne dass Tuberkulose vorläge — verschlimmert worden wäre und wir kennen weiter keinen Fall, wo eine positive Konjunktivalreaktion bei bestehender Konjunktivitis eine Schädigung gesetzt hätte.

Ein von Wiens und Günther (Münch. med. Wochenschr. 1907 Nr. 52) mitgeteilter Fall scheint entgegen dieser Anschauung eine schwere Reaktion infolge einer Konjunktivitis zu enthalten. Die schwere Reaktion ist aber durch Nichtbeachtung mehrerer Kontraindikationen entstanden. (Verwendung des Höchster Testtuberkulins und Reïnstillation). Die Unkenntnis der Kontraindikationen und ihrer Grundlage veranlasst Klieneberger (Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 52) diese Fälle trotz erfolgter Richtigstellung unter den „Schädigungen durch Konjunktivalreaktion" aufzuführen. Es ist auf diese Weise sehr viel Verwirrung gestiftet worden.

Die Konjunktivitis bildet also keine Kontraindikation der Anstellung der Konjunktivalreaktion, doch ist sie unter Umständen geeignet, das Urteil zu erschweren (ob eine Reaktion als positiv anzu-

sehen ist) resp. eine schwache Konjunktivalreaktion zu verdecken. Dies wird man bei bestehender Konjunktivitis in Rücksicht ziehen müssen. Man geht am besten in der Weise vor, dass man in das weniger entzündete Auge die Tuberkulinlösung instilliert. Die Reaktion ist dann als positiv anzusehen, wenn das instillierte Auge ebenso oder stärker gerötet erscheint, als das Kontrollauge.

Über Trachom als Kontraindikation stehen mir keine eigenen Erfahrungen zur Verfügung; es wird von starken Reaktionen, aber auch von günstiger Beeinflussung des Trachomprozesses berichtet.

Die Schädigungen durch Anstellung der Konjunktivalreaktion.

Bei Berücksichtigung dieser Grundsätze und der sich aus ihnen ergebenden Kontraindikationen haben wir Schädigungen nicht gesehen. Es ist jedoch vorgekommen, dass aus Versehen in einzelnen Fällen das Vorliegen von Kontraindikationen übersehen wurde. Es treten dann sofort schwere Reaktionen auf, welche von neuem die Notwendigkeit zeigen, die Kontraindikationen auf das Sorgfältigste zu beachten.

Man tut gut, die „Schädigungen" zu trennen in starke Reaktionen, die zur restitutio ad integrum führen und in eigentliche Schädigungen.

In drei Fällen wurden von uns selbst versehentlich Konjunktivalreaktionen trotz bestehender Kontraindikationen ausgeführt. Einmal bei tuberkulöser Keratitis, und einmal an einem Auge, das früher an Phlyktänen gelitten. Beide Reaktionen waren lebhaft, heilten aber wohl infolge der Benützung des blanden Präparates in 8 bis 14 Tage symptomlos aus. Die Benützung der Testpräparate hätte wahrscheinlich dauernde Schädigungen gesetzt.

Ein dritter Fall ist mir durch die Freundlichkeit des Augenarztes Dr. Mendel zur Kenntnis gekommen. Es handelt sich um Reïnstillation nach positiver Ophthalmoreaktion bei einem Mädchen, das früher an Skrofulose gelitten und als Residuum dieser Erkrankung am linken Auge einen Kornealfleck trägt. Es bestehen jetzt nach 10 Wochen eine starke Konjunktivitis und ein leichter Pannus auf der Kornea. Es sind hier versehentlich 2 Kontraindikationen unbeachtet geblieben.

Da zurzeit die Zahl der schon von anderer Seite konjunktival Instillierten immer mehr wächst, muss man den Patienten genau ausfragen. Der Arzt tut ferner gut, bei Anstellung der Konjunktivalprobe den Patienten darauf aufmerksam zu machen, dass an demselben Auge die Probe im allgemeinen **nicht wieder** angestellt werden darf.

In den beiden ersten Fällen von Anstellung der Konjunktionalreaktion trotz vorhandener Kontraindikationen kam es trotz der starken Reaktion in 8—14 Tagen zur restitutio ad integrum, nur im dritten Fall hat die Nichtbeachtung von gleichzeitig 2 Kontraindikationen zu einer Schädigung geführt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass auch in den beiden ersten Fällen eine Schädigung eingetreten wäre, wenn an Stelle des blanden Präparates ein konzentriertes Testpräparat zur Verwendung gekommen wäre.

In einer Reihe von Arbeiten über die konjunktivale Tuberkulinreaktion wird über oftmals eintretende leichtere und schwerere Schädigungen des Auges, lange Dauer schwerer Reaktionen, Blutungen in die Bindehaut, Phlyktänen mit Geschwürsbildung, Hornhautgeschwüre und Trübungen oder gar Iritiden als Begleit- oder Folgeerscheinungen der Reaktion scil. der richtig angestellten berichtet. Lägen sie, wie dies einzelne der Untersucher annehmen, in dem Wesen der Reaktion, das heisst träten sie unter bestimmten, uns nicht näher bekannten und vielleicht nicht erkennbaren Umständen als unvermeidliche Nebenerscheinungen der Reaktion auf, so wären sie geeignet, den Wert der Methode sehr wesentlich einzuschränken.

Es liegt in der Natur der Sache, dass eine ungünstige Beurteilung der Methode mehr schadet als zehn günstige Beobachtungen gutmachen können. Denn dass die ganz überwiegende Mehrzahl der Autoren und zwar gerade diejenigen, welche ausgedehnte Versuche angestellt haben, günstige Resultate mit der Methode erzielt haben, geht aus der vorhandenen Literatur zur Genüge hervor. Und ebenso sicher ist, dass die Mitteilungen über die Gefahren der Ophthalmoreaktion für die Praktiker die Veranlassung sind, die Methode nicht anzuwenden. Gerade in der allgemeinen Praxis hat die Konjunktivalreaktion für die Frühdiagnose der Tuberkulose eine noch grössere Bedeutung, als bei in klinischer Beobachtung stehenden Kranken. Die Möglichkeit der Anstellung der Reaktion an ambulanten Kranken wird ja allgemein anerkannt, die Konsequenz daraus aber nicht immer gezogen.

Es gewinnt so die Aufdeckung der Ursachen der Schädigungen eine grosse Bedeutung für die Daseinsberechtigung der Konjunktivalreaktion und damit für die Ermöglichung einer Frühdiagnose überhaupt. Die Aufklärung, die gleichzeitig die Differenz meiner Befunde gegenüber denen anderer Autoren aufdeckt, ist leicht herbeizuführen gewesen. Eine kritische Durchsicht sämtlicher in der Literatur mitgeteilter Schädigungen an der Hand der aufgestellten Kontraindikationen

hat ergeben, dass (mit Ausnahme zweier Autoren) in allen Fällen die Schädigungen durch Nichtbeachtung der Kontraindikationen herbeigeführt worden sind.

Es beweisen daher die mitgeteilten Schädigungen nichts gegen die Konjunktivalreaktion und ihre diagnostische Verwertbarkeit, sondern sind eine dringende Mahnung zur Beachtung der Kontraindikationen; die Nichtbeachtung hat wahrlich jetzt genug der Opfer gefordert, welche leicht zu vermeiden gewesen wären. Nur dürfen diese unnützen Opfer nicht dazu benutzt werden, eine Methode zu diskreditieren, welche bei der Frühdiagnose der Tuberkulose grosse Dienste zu leisten berufen ist.

Ich vermag diese Gedanken nicht besser in Worte zu fassen, als es Teichmann in seiner schon mehrfach zitierten Arbeit getan hat.

„Wenn trotz der Warnung Wolff-Eisners mit 10%igen Lösungen (resp. mit in ihrer Konzentration 10% Lösungen entsprechenden Präparaten, Verf.) bei kranken Augen die übelsten Erfahrungen gezeitigt worden sind, so ist das die Schuld der Untersucher, nicht der Methode. Jedenfalls haben diese Arbeiten, mit schreckenerregenden Krankengeschichten und Abbildungen versehen, ihren Zweck erfüllt und bei allen, welche mit den Einzelheiten und den wahren Ursachen der Schädigungen nicht vertraut sind, die Konjunktivalreaktion diskreditiert. Um so notwendiger ist es, auf die Nichtbeachtung der Kontraindikationen als Grund der üblen Erfahrungen und ihre Bedeutungslosigkeit für die Beurteilung der Methode als solcher hinzuweisen."

Zum Belege für die Behauptung, dass die Schädigungen tatsächlich durch Vernachlässigung der Kontraindikationen bedingt sind, seien die einzelnen Fälle direkt aufgeführt.

Die französischen Autoren, soweit sie Schädigungen gesehen haben, wandten sämtlich Tuberkulintest Calmette an, z. T. in Verbindung mit Reïnstillation und Anwendung bei kranken Augen. Da im Vergleich zum Tuberkulintest Höchst das Calmettesche Präparat relativ schwach ist, sind die berichteten Schädigungen spärlicher als in Deutschland, wo die Anwendung des Tuberkulintest Höchst überwog. Lapersonne z. B. (Presse médicale 1908) berechnet auf 100000 Instillationen nur 12 Schädigungen.

Tabelle 2.

Tabellarische Übersicht über die in der Literatur mitgeteilten Schädigungen bei Anstellung der Konjunktivalreaktion mit Anführung der dabei vernachlässigten **Kontraindikationen.**

Autor	Ort	Berichtete Schädigung	Von den betreffenden Autoren vernachlässigte Kontraindikationen		
			I	II	III
Renon Lesné	Sem. méd. 07, Nr. 50 Ebenda	Schwerste Konjunktivitiden mit Keratitis, Iridocyklitis etc.	Tuberkulin Test Calmette	Meist an schwer kranken Augen	—
Simonin	Sem. méd. 07, Nr. 48	Schwerste Konjunktivitiden mit Keratitis, Iridocyklitis etc.	Tuberkulin Test Calmette	—	Nach Lapersonne ist die Probe bei gesunden Augen ungefährlich!
Lapersonne	Presse méd. 08, 7. XII. 07	Von ca. **100,000 Fällen** und **10—12 Schädigungen**	Tuberkulin Test Calmette	—	Nach Lapersonne ist die Probe bei gesunden Augen ungefährlich!
Barbier	Soc. des hôp., 6. XII. 07	Von ca. **100,000 Fällen** und **10—12 Schädigungen**	Tuberkulin Test Calmette		
Kalt	Ophth. Ges. Paris, 7. X. 07	Aufflammen einer Skleritis, Iritis. Ausgang in Heilung	—	In 2 Fällen von Augentuberkulose	—
S. Levi	Berl. klin. W. 08, Nr. 5	Unter 120 Fällen 2 Schädigungen, bestehend in 2 eitrigen Sekretion.!	**Geheilt nach 23! Stunden** „ „ **12!** „		**durch Bleiwasser**
Schenck u. Seiffert	Münch. med. W. 07, Nr. 46	Phlyktänuläre Eruptionen am Hornhautrand, ziliare Injektion. Ausgang in Heilung	Tuberkulintest Höchst	—	—
Buch	Ges. f. Natur- u. Heilk. Dresden 07	Hämorrhag. Konjunkt.	I Tuberkulintest?	—	II Reïnstillation.

Wiens u. Günther	Münch. med. W. 07, Nr. 52	6 Fälle mit langdauernden Veränderungen 2 mal Blutungen in Conj. sclerae, 2 mal langdauernde Veränderungen, 1 mal Randkeratitis	I Tuberkulintest Höchst	—	II Z. T. Reïnstillation.
Klieneberger	1. Münch. med. W. 07, Nr. 52 2. Deutsche med. W. 08, Nr. 18	Rezidivierende phlyktänuläre Conj. Ausgang in Heilung	I Tuberkulintest Calmette	—	II Bei 1. Reïnstillation.
Mongour u. Brandeis	Bull med. 07, S. 876	Schwere Reaktionen. 44 und 60 Tage andauernde Konjunctivitis	I Tuberkulintest Calmette	II Bei Skrophulose	III Reïnstillation.
Stoll	Ref. D. med. W. 08, Nr. 6	Langdauernde Konjuktivitiden	Tuberkulintest Höchst	—	—
Plehn	Deutsche med. W. 08, Nr. 8	1. 1 mal phlyktan. Keratitis } Ausgang 2. 2 mal Hornhauttrübung } in Heilung 3. 1 mal Blennorrhöe (Heilung in 3 Tagen)	Tuberkulintest Calmette	—	—
Fortl	Ref. D. m. W. 08, Nr. 15	In kaum nennenswerter Zahl Schädigungen	I Tuberkulintest Höchst	—	II Reïnstillation.
Köhler	Deutsche med. W. 07, S. 2082	Schwere Konjunktividen	—	—	Reïnstillation in steigender Dosis.

Nb. Reïnstillation bedeutet Wiederholung der Tuberkulineinträufelung in das **gleiche** Auge.

Tabelle 2. **Tabellarische Übersicht über die in der Literatur mitgeteilten Schädigungen bei Anstellung der Konjunktivalreaktion mit Anführung der dabei vernachlässigten Kontraindikationen.**

Autor	Ort	Berichtete Schädigung	Von den betreffenden Autoren vernachlässigte Kontraindikationen		
			I	II	III
Feer	Münch. med. W. 08, Nr. 1	1 mal starke Konjunktivitis 1 mal Randphlyktäne	—	Bei Skrofulose. **Niemals dauernde Schädigung! Naturforschertag 1908**	—
Polland	Wiener klin. W. 08	3 starke Reaktionen	Tuberkulintest Calmette	—	—
Heinemann	Münch. med. W. 08, Nr. 11	14 Tage andauernde Konjunktivitiden	Tuberkulintest Höchst	—	—
Eppenstein	Med. Klinik 07, Nr. 37	Starke Konjunktivitis, bisweilen Beteiligung der Iris	Tuberkulintest Höchst	—	Z. T. bei Skrofulose.
Waldstein	Klin. Monatsschr. f. Augenh. 08, Nr. 2	Schwerste Reaktionen	Tuberkulintest Höchst	—	Bei Augentuberkulose. Ekzem. Keratokonj. Hornhauttuberkul. etc.
Stülp	Mon. für Augenh. März 08	Schwere Erscheinungen in 9! von 14 Fällen.	—	—	Bei Augentuberkulose.
Brons	—	Heftiger Reizzustand ohne schädliche Folgen	—	—	Bei kranken Augen.
Leber	—	Bedrohlich heftige Reaktionen	—	—	Bei kranken, tuberkuloseverdächt. Augen.

Citron	Deutsch. med. W. 08, Nr. 8	Phlyktänenbildung nach 8 Tagen geheilt	—	—	Reïnstillation.
Seligmann	Zeitschr. f. Augenh. Bd. 20, Heft 2	Phlyktän. Konj., miliare Tuberkelbildung	Tuberkulintest Calmette	—	Bei einem Auge, das ohne Zeichen zu bieten, an Augenskrofulose gelitten hat (bis 15 Jahre dauernd augenkrank).
Dufour	Revue méd. de la Suisse romande. 20. I. 08	Langdauernde Konjunktividen	Tuberkulintest Calmette	—	—
Collin	Med. Klin. 08, S. 149	Schwere Konjunktivitiden. Von 30 Reaktionen 5 mal!!	—	—	Bei Augenkranken angestellt.
Römer	Ärztl. Ver. Greifswald. D. med. W. 08, S. 1168	Keratitis, Knötchenbildung, Hornhauttrübung	1 % Alttub. Höchst	—	? Bei Augenkranken. Alle näheren Angaben fehlen.
Calmette	Int. Tub.-Kongress Washington 08	Unter 6000 Fällen { 3 Phlyktänen, 20 mal Konjunktivitiden, 72 mal verlängerte Reaktion	Tuberkulintest Calmette	—	Niemals eigentliche Schädigungen.
Baldwin	Ebenda	Von 1087 Fällen in 2 % starke Reaktionen	—	Reïnstillation	Schlussfolgerung des Autors: Einmalige Instillation mit schwacher Lösung ungefährlich.
Siegrist	—	Miliare Knötchenbildung	Tuberkulintest Calmette	—	—
Goerlich 100 Fälle	—	Korneaaffektion mit Phthisis bulbi	Tuberkulintest Calmette	—	—
Fehrenfeld 168 Fälle	—	1 mal Konjunktivitis mit Fieber und Erysipel 1 mal Iritis	1 % Alttuberkulin	—	—

Die mitgeteilten Schädigungen stammen zum grössten Teil von ophthalmologischer Seite und zeigen, dass nicht alles ophthalmologische Material für die Konjunktivalreaktion geeignet ist. Erlanger drückt dies ganz richtig aus, wenn er sagt: „Meine Untersuchungen wollen keinen Anspruch darauf erheben, über die Bedeutung der Konjunktivalreaktion als Tuberkulosediagnostikum ein Urteil zu fällen. Über diese Frage dürfte wohl am besten der Interne geeignet sein, Aufschluss zu geben. Hingegen wird es Aufgabe des Augenarztes sein, festzustellen, ob und inwieweit das Bestehen krankhafter Prozesse an den Augen und deren Umgebung als Kontraindikation für die Konjunktivalreaktion zu gelten hat.“ (cf. auch Abschnitt: Anwendung der Reaktion in der Augenheilkunde.)

Es geht aus der Aufstellung hervor, dass die Schädigungen mit dem Tuberkulintest Calmette meist relativ geringfügig sind, dass mit Tuberkulintest Höchst schon schwerere Reaktionen beobachtet werden, dass wirkliche Schädigungen aber dann auftreten, wenn gleichzeitig mehrere Kontraindikationen unbeachtet bleiben. Ich vermeide vor allem darum höhere Konzentrationen der Tuberkulinpräparate, weil es immer vorkommen kann, dass man das Vorhandensein einer früheren Augenskrofulose übersehen hat und in diesem Fall der Schaden starker Präparate sofort in Erscheinung tritt.

Es ist auch bei uns sicherlich vorgekommen, dass wir Kontraindikationen übersehen haben. Die Verwendung schwacher Konzentrationen hat uns vor Schädigungen bewahrt, die bei Verwendung starker Präparate in solchen Fällen eintreten.

Therapeutische Massnahmen bei starken Konjunktivalreaktionen.

Sowie eine Reaktion deutlich positiv ist, ist ihr diagnostischer Zweck erfüllt; ihr weiterer Verlauf hat kein Interesse und man kann daher versuchen, die Reaktion zu sistieren. Bei starken Reaktionen wird hierdurch sicher die Gefahr seiner Schädigung vermindert. Ebenso wie bei der Pollenkonjunktivitis (Heufieberkonjunktivitis) hat sich uns die Einträufelung einer 3%igen Kokain-, 1‰igen Adrenalinlösung bewährt.

Die Wirkung ist empirisch festgestellt und beruht vielleicht auf einer Herabsetzung der Resorption und der Verhinderung des Zutritts lytischer Antikörper zum noch nicht lysierten Tuberkulin.

Zweckmässig erscheint auch der Vorschlag von Seligmann, das Auge mit indifferenten Flüssigkeiten zu durchspülen, um noch etwa vorhandene Bazillensplitter zu entfernen. Dass, wie er glaubt, einer Glyzerinlösung eine besondere Wirkung zukommt, da es die Splitter extrahiert, erscheint mir wenig wahrscheinlich.

In einer noch nicht sehr grossen Anzahl von Fällen sind konjunktivale Dauerreaktionen beschrieben worden, die mit der Bildung graugelblicher Körnchen (tuberkelähnliche Gebilde) einhergehen. (Seligmann, Siegrist, von Durme Stocké u. a.). Obwohl wir an unserem gewiss grossen Material solche Fälle nicht gesehen haben, teilen wir das Vorkommnis mit, weil es nach Analogie der kutanen Dauerreaktion als durchaus möglich anzusehen ist.

Solange wir aber solche Fälle nicht sehen, möchten wir glauben, dass sie in der Wahl des Tuberkulins oder der Dosierung begründet sind.

Es ist dann noch wiederholt in der Literatur geltend gemacht worden, dass eine Konjunktivalreaktion kontraindiziert sei, wenn man beabsichtigt, eine Tuberkulinkur bei dem betreffenden Patienten zu unternehmen. Der Einwand ist absolut nicht zutreffend (s. theor. Teil unter Tuberkulintherapie).

Dann ist weiter eine Reihe von Spätkonjunktivalreaktionen (Adam, Schrumpf u. a.) mitgeteilt worden, die sich dadurch auszeichnen, dass nach regulärem Ablauf der Reaktion nach einer Reihe von Tagen die Reaktion wieder von neuem eintrat.

Diese beiden zwar ebenfalls die Kontraindikationen der Konjunktivalreaktion betreffenden Vorkommnisse handeln wir zweckmässiger in dem Abschnitt über Tuberkulintherapie ab, wo sich die Besprechung zwanglos an die dort berichteten Feststellungen anschliessen lässt.

Des Gegensatzes halber sei der Fall eines Kollegen erwähnt, der bei sich selbst eine Besserung seines Zustandes auf eine Konjunktivalreaktion zurückführt (Mannheimer l. c.).

Auf einen wesentlichen Punkt sei zum Schluss noch die Aufmerksamkeit gelenkt: Gegenüber den 10000 Fällen von Calmette und mir, den 1000 von Baldwin u. a. sind die Schädigungen fast nur von Leuten mitgeteilt, die vereinzelte Reaktionen angestellt haben. Besonders erwähnt muss hier Collin und Delorme werden, die in mehr als 15%, ersterer bei nur 30 im ganzen instillierten Fällen Schädigungen erhielt. Es liegt diesen Autoren gegenüber wahrlich die Frage nahe, ob wirklich die Methode die Schuld an diesen Vorkommnissen trägt.

Die wiederholt angestellte Konjunktivalreaktion am gleichen Auge.

Im Abschnitt über Kontraindikationen haben wir auseinandergesetzt, dass man nicht reïnstillieren soll, weil hiermit eine gewisse Gefahr verbunden ist und etwaige positive Resultate weder prognostische Bedeutung haben noch diagnostisch als für aktive Tuber-

kulose sprechend verwendet werden dürfen. In dem Abschnitt über die Ergebnisse anderer Autoren mit der Konjunktivalreaktion haben wir auf diese Reïnstillationen ebenfalls rekurrieren müssen.

Wie liegen denn nun die tatsächlichen experimentellen Befunde? Zuerst hat Fritz Levy entdeckt, dass bei klinisch anscheinend Gesunden die auf einmalige konjunktivale Tuberkulineinwirkung nicht reagieren, in 70% eine positive Konjunktivalreaktion bei Reïnstillation beobachtet wird; Aubaret und Magne (J. de méd. de Bordeaux 15. 8. 07) haben gleichlautende Beobachtungen mitgeteilt. Auf Grund mündlicher Mitteilung seitens Fritz Levy hat Cohn (Berl. kl. W. 07 u. 08 Nr. 17) die Versuche aufgenommen und analoge Resultate (in 77% bei 112 Fällen) erhalten, ebenso Klieneberger (M. m. W. 07 Nr. 52) in 78%. Gleiche Resultate erhielt R. Dufour (R. m. de Suisse rom. 20. 1. 08) bei klinisch Gesunden und Suspekten. Bei der 3. und 4. Reïnstillation reagieren noch mehr Individuen als bei der zweiten.

Es bedarf nach Cohn (Berl. klin. Wochenschr. 1908 Nr. 17) zur Entstehung dieser Reïnstillationsüberempfindlichkeit beim „Gesunden" dreier Tage Zwischenraum; bei aktiver Tuberkulose, falls sie auf die Erstinstillation nicht reagiert haben sollte, entwickelt sich die Überempfindlichkeit schneller (in 1—2 Tagen).

Diese Steigerung der Empfindlichkeit lässt sich auch quantitativ messen. Es reagiert z. B. kein Tuberkulöser bei Erstinstillation auf eine Tuberkulinlösung 1:1000, bei Reïnstillationen erfolgte hier Reaktion, ja u. a. oft sogar auf Einverleibung von 2 Tropfen einer Lösung 1:10000.

Cohn will die Steigerung der Tuberkulinempfindlichkeit des einmal instillierten Auges zu einer sehr aussichtsreichen Methode verwenden, um mit Hilfe einer überempfindlich gemachten Konjunktiva Tuberkulin in Exsudaten etc. nachzuweisen, in denen dieser Nachweis bisher nicht gelungen war.

Über ähnliche Versuche hatte ich schon in der ersten Auflage berichtet, als ich an Augen, welche die Reaktion dargeboten hatten, den Verbleib des im Meerschweinchen anscheinend verschwundenen Tuberkulins zu erforschen versuchte (S. 120—122 der ersten Auflage). Die Benutzung der durch mehrfache Instillationen maximal überempfindlich gemachten Konjunktiva stellt eine weitere Verfeinerung der Methode dar, jedoch ist die Anwendung der Methode nicht ungefährlich, da 1) Reïnstillationen an sich eine gewisse Gefahr bedeuten und 2) ein tuberkulinhaltiges Exsudat auch lebende Tuberkelbazillen enthalten kann. Ein solches zu prüfendes Exsudat kann nur bei höchstens 60° der fraktionierten Sterilisierung unterworfen werden. Als ich eine schwere Kornealaffektion nach Anwendung dieser Methode erhielt, prüfte ich im Tierversuch die Sterilität eines tuberkulösen Exsudats eines Meerschweinchens, das dreimal bei 60° fraktioniert sterilisiert war: das Kontrolltier ging tuberkulös zugrunde.

Wenn auch in einem Meerschweinchenexsudat mehr Tuberkelbazillen als in einem menschlichen Pleuraexsudat vorhanden sind, so ist es doch ratsamer, die Methode am menschlichen Auge nicht anzuwenden.

Andererseits ist es von hoher Bedeutung, in einem Exsudat Tuberkulin

möglichst schnell und sicher nachzuweisen. Es war dies bisher nicht einmal mit Hilfe der Komplementbindungsmethode möglich.

Das Wesen der verstärkten Reïnstillationsreaktion sehe ich in einer Herdreaktion; wenn dieselben am Auge auch unerwünscht sind, kann man die Versuche an Hautherden (Lupus etc. s. Abschnitt über Dermatologie) ausführen und kann man nach meinen Erfahrungen ein Resultat erwarten; Cohn wird auf meinen Rat hin in diesem Sinne die Versuche weiterführen.

Die Nichtbeachtung dieser Reïnstillationserfahrungen führt zu diagnostischen Irrtümern, da eine positive Reïnstillationsreaktion nicht den Schluss auf eine aktive Tuberkulose zulässt, analog wie eine positive kutane Reaktion. Es ist dies an anderer Stelle auseinandergesetzt. Hiergegen hat man vielfach gefehlt. Nicht einmal Calmette hat diese Verhältnisse berücksichtigt, als er zur Feststellung der Kindertuberkulose periodisch wiederholte Konjunktivalreaktionen anstellte.

Es braucht wohl nur angeführt zu werden, dass nach diesen Erfahrungen auch die diagnostische Verwertung wiederholter subkutaner Tuberkulininjektionen nach den gleichen Prinzipien zu geschehen hat! (cf. Wolff-Eisner D. m. W. 1908, Nr. 5).

Wie kommen diese Wiederholungsreaktionen zustande? Die Mehrzahl der Autoren steht auf dem Standpunkt, dass es sich um eine durch die Tuberkulineinverleibung entstandene rein lokale Überempfindlichkeit bei Gesunden handele[1]). Auf Grund meiner klinischen Beobachtungen stand ich auf einem prinzipiell entgegengesetzten Standpunkt, der durch meine Versuche mit Tuberkelbazillenderivaten inzwischen Bestätigung gefunden hat. Danach reagieren auch bei Reïnstillation nicht absolut Tuberkulosefreie, sondern nur solche Individuen, die schon mit Tuberkelbazillen in Kontakt gewesen sind (inaktiv und ausgeheilt Tuberkulöse).

Hiermit steht in Übereinstimmung, dass das Ergebnis der konjunktivalen Reïnstillation sich im wesentlichen deckt mit den Ergebnissen der Kutanreaktion und gleichzeitig wird es erklärt, dass trotz Reïnstillation eine Reihe von Individuen, z. B. die grosse Mehrzahl der Neugeborenen auch auf wiederholte konjunktivale (ebenso auch subkutane) Tuberkulineinverleibung keine lokale Überempfindlichkeit akquiriert (Cohn u. v. a. m.).

Wenn es sich bei dieser Reïnstillationsreaktion um ein einfaches Überempfindlichkeitsphänomen, um artefizielle Überempfindlichkeit

---

[1]) So glaubt Cohn z. B., dass zwischen Nichttuberkulösen und Tuberkulösen bei der Reïnstillationsreaktion nur ein gradueller Unterschied besteht, in der Weise, dass bei Tuberkulösen die Reaktion bei der zweiten Instillation besonders stark ausfällt und besonders schnell eintritt.

oder um „physiologische“ Überempfindlichkeit handeln würde, dann könnte man aus einer Reïnstillationsreaktion überhaupt keinen Schluss ziehen.

Das ist aber unbedingt nicht richtig, eine Reïnstillationsreaktion erlaubt anzunehmen, dass der betreffende Organismus einmal mit Tuberkelbazillen in Kontakt gestanden hat.

Wo dies nicht der Fall war, hat der Körper, soweit dies praktisch in Betracht kommt, überhaupt nicht das Vermögen, Tuberkulin aufzuschliessen und vermag daher auch keine Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin durch Reïnstillationen zu akquirieren (cf. theoretischen Teil).

So erklärt es sich, dass bei 20% der „Gesunden“, d. h. der klinisch gesund Erscheinenden (cf. Rosenberg, B. kl. W. 08 S. 673) auch bei wiederholter Reïnstillation keine „physiologische“ Überempfindlichkeit sich entwickelt, vor allem auch bei der grossen Mehrzahl der Säuglinge nicht (cf. bei Cohn selbst), bei Kindern ist die Zahl der positiven Reaktionen bei Reïnstillationen ebenfalls naturgemäss viel geringer als bei Erwachsenen. (So hat sie Feer (M. m. W. 08 Nr. 1) bei Kindern von 4—12 Jahren vermisst.)

Im Gegensatz zu dieser durch die Instillation bewirkten Überempfindlichkeit berichtet Calmette über eine Unempfindlichkeit der Konjunktiva nach Tuberkulininstillation, die nach 25 Tagen wieder verschwinden soll (Int. Tub. Kongr. 08). Eine ähnliche Beobachtung haben Campbell und White, Ohio bei Rindern gemacht.

Das Wiederaufflammen der Reaktionen.

Nach subkutaner Tuberkulininjektion kann ein Aufflammen schon vollkommen abgelaufener Kutan- und Konjunktivalreaktionen eintreten; flammt nur eine Stelle auf, ist es gewöhnlich die Konjunktiva. Das Aufflammen der kutanen und konjunktivalen Reaktionsstelle erfolgt gleichzeitig und zwar fast konstant vor der fieberhaften Allgemeinreaktion (nach Stadelmann oft 24—30 Stunden vor der Fieberreaktion). Diese kann übrigens trotz des Aufflammens auch ausbleiben (s. Cohn und eigene Beobachtungen).

Es kann sogar, wie Beobachtungen (Petit, Slatinéanu und Guérin Bull. inst. Past. 30. VIII. 1907 und Rec. de med. vét. d'Alfort Aug. 1907) zeigen, zu einer Reaktion nach subkutaner Tuberkulineinverleibung an Konjunktiven und Kutanstellen kommen, die bei der ersten lokalen Tuberkulineinverleibung keine Reaktion hatten erkennen lassen.

Die ersten Beobachtungen über dieses Aufflammen kommen von Lemaire, Moro. Lenhartz, Ärztl. Verein Hamburg, ref. Münch. med. Woch. 1907, Nr. 46.

Wiederaufflammungsreaktionen an der Stelle der Kutanreaktion nach subkutaner Tuberkulininjektion.



a b

M. Landsberg del.

Wiederaufflammungsreaktionen.
a) forunkoloid.
b) erysipeloid.



Bandler und Kreibich, Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 40, Fritz Levy, Verein f. inn. Med. Berlin, 16. XII. 1907; Stadelmann, Wolff-Eisner ebenda; Baginsky, Berl. med. Ges. 18. XII. 1908 u. a.

An der Tatsache dieses Aufflammens kann somit kein Zweifel sein; wenig ist dagegen darüber nachgedacht worden, was dieses Aufflammen eigentlich bedeutet; es handelt sich doch ganz offenbar um eine Tuberkulinreaktion und nur eine oberflächliche Betrachtung kann eine solche aufflammende Reaktion als eine „fausse réaction" bezeichnen (s. Tafel 6).

Es ist nicht zufällig, wenn wir die Aufflammungsreaktion im Anschluss an die Reïnstillationsreaktionen behandeln. Bei lokaler Tuberkulineinverleibung entsteht auch beim inaktiv Tuberkulösen eine Reaktion, die kurz und treffend am besten mit der Etablierung eines tuberkulösen Herdes verglichen werden kann. Ein solcher Herd, der sich von einem tuberkulösen Krankheitsherd nur durch das Fehlen lebender Tuberkelbazillen unterscheidet, scheint sogar auch zustande zu kommen, wenn scheinbar eine Reaktion nicht eingetreten ist. Das Vorhandensein eines solchen Herdes wird unter Umständen erst dann erkennbar, wenn von neuem Tuberkulin zugeführt wird.

Gelangt nun in einen solchen Herd von neuem Tuberkulin, so kommt es zu einer erneuten verstärkten Reaktion, da es sich diesmal um eine Herdreaktion handelt. Für den Endeffekt ist es gleichgültig, auf welche Weise das Tuberkulin in den Herd zum zweiten Male hineingelangt.

Ob das Tuberkulin durch lokale Einverleibung	dann handelt es sich um eine Reïnstillationsreaktion,
ob es durch Subkutaninjektion von Tuberkulin	dann ist es eben die besprochene Wiederaufflammungsreaktion,
oder ob das Tuberkulin, was denkbar ist und — wenn auch selten — vorkommt, aus dem Krankheitsherd in die Impfherdstellen gelangt, ist für den Erfolg belanglos. Hierunter fallen wahrscheinlich einige bisher irrig gedeutete Fälle von angeblich spontanem Aufflammen abgelaufener Konjunktival- und Kutan-Reaktionen (Adam, Seligmann, Heim, Schrumpf)	dann handelt es sich um ein endogenes Aufflammen.

Die verschiedenen mitgeteilten Beobachtungen über das Aufflammen in ihren Beziehungen zur fieberhaften Allgemeinreaktion können erst im theoretischen Teil ihre befriedigende Aufklärung finden

Tabelle 3. Wiederaufflammungsreaktionen.

Fall	Konj.-Reakt.	Kutan-Reakt.	Wiederholung der Konj.- und Kutan-reaktion	Subkutan-Injektion von	Aufflammen an der Konj.	Aufflammen an der Kutan	Aufflammen an der Konj.- Wieder-holungsstelle	Aufflammen an der Kutan- Wieder-holungsstelle	Fieber nach dem Aufflammen
Stürzbach Chloroe	Sp., Sp., +, +	Sp., Sp.		0,001 gr Tuberkulin	++	++			nach ca. 20 Stunden 38,0°
Lohrk , rdis	— — — —	— — — +	dasselbe Auge ++, —. — +	0,001 gr Tuberkulin	—	—	++	++	nach 24 Std. 38,2°
Altmann Influenza	+, +/++, + Sp.	— — — ++		0,001 gr Tuberkulin	++ n. 16 Stund.	—			nach 30 Std. 39°
Nöth Pleuritis	++, +, +, Sp.	+, +, Sp., —		0,001 gr Tuberkulin	—	—			—
exsud. sin.				0,003 gr Tuberkulin	++	++			38,6°
Burg	Sp. +, +, +	+, Sp., —, —	dasselbe Auge +,+,+,+ +,+,+,+	0,001 gr	—	—			—
mphysem				0,003 gr	—	—			—
Bronchitis chronica				0,005 gr	+	++			39,6° nach dem Aufflammen der Lokalstellen

Das Studium dieser, schon in der 1. Auflage mitgeteilten, hier nur übersichtlicher in Tabellenform gebrachten Fälle genügt, um als Beleg für die mitgeteilten Feststellungen zu dienen, weitere Fälle von Wiederaufflammungsreaktionen finden sich in den Tabellen, die dem Kapitel über „Subkutanreaktion im Vergleich zu den Lokalreaktionen" beigegeben ist.

Überempfindlichkeit des nicht instillierten zweiten Auges.

S. Cohn hat dann noch beobachtet, dass auch auf dem anderen (nicht instillierten) Auge durch die erste Instillation eine Überempfindlichkeit hervorgerufen werden kann. Es wäre das Nächstliegendste anzunehmen, dass Tuberkulin bei der Resorption von der instillierten Konjunktion auf die zweite gelangt ist. Nun haben wir aber in dem Kapitel „Saftbahnen" mitgeteilt, dass eine direkte Kommunikation beider Bindehäute nicht besteht. Es entsteht diese Überempfindlichkeit wahrscheinlich dadurch, dass mit dem Finger etwas Tuberkulin in das andere Auge gebracht wird (cf. Abschnitt Saftbahnen) und es gewinnt diese Anschauung an Wahrscheinlichkeit, wenn wir sehen, mit wie kleinen Dosen sich eine solche Empfindlichkeit erzeugen lässt. Bei Rindern, bei denen eine solche Fingerübertragung auszuschliessen ist, habe ich z. B. eine solche Überempfindlichkeit des andern Auges nicht bemerkt. Dies gibt doch zu denken und jedenfalls sollte man nicht wie Moro (M. m. W. 1908 Nr. 39) die Cohnsche Beobachtung als einen Beweis seiner „nervösen Tuberkulintheorie" anführen, ohne auch nur vorher die Fehlerquellen durch die von mir schon in der ersten Auflage angeführten Schutzmassregeln anzuwenden. (Uhrglasverband des gesunden Auges.)

Die Frage hat jedoch nicht nur eine theoretische, sondern eine eminent **praktische** Bedeutung. Ich schlage bekanntlich vor, in Fällen mit zweifelhaftem Reaktionsergebnis, oder wenn ein technischer Fehler bei der Ausführung der Reaktion angenommen wird, die Instillation am anderen Auge mit 2 oder 3 % Tuberkulin zu wiederholen. Es würde dann also nicht nur die Wiederholung der Instillation am gleichen, sondern auch die am anderen Auge keine absolut einwandsfreien Resultate liefern; aber es ist zu berücksichtigen, dass diese Überempfindlichkeit des anderen Auges nur selten beobachtet wird und dass ferner eine Sensibilisierung durch so kleine Mengen, wie sie hier in Betracht kommen, nur bei aktiv Tuberkulösen beobachtet wird. Wird die Wiederholung, wie ich es vorschlage, am anderen Auge sofort vorgenommen, d. h. 24 Stunden nach der Instillation des ersten Auges, so ist die Wiederholung absolut technisch einwandsfrei, weil die Entwickelung einer Überempfindlichkeit eine längere Zeit (als 24 Stunden) erfordert. Die bei der Wiederholung am anderen Auge erhaltenen Resultate sind also dann absolut ohne Bedenken verwertbar.



3. Die Stichreaktion.

Nach ihrer historischen Berechtigung müsste die Stichreaktion an anderer Stelle abgehandelt werden, denn sie stellt die erste, bekannt gewordene Lokalreaktion auf Tuberkulin dar. Sie wurde schon

1891 von Epstein (Prag, med. Woch. 1891 Nr. 1 und 2) beschrieben. Escherich sprach die Vermutung aus, dass es sich bei ihr um eine spezifische Reaktion handle (auch der Name Stichreaktion stammt von ihm, Jahrb. f. Kinderh., Bd. 33). Schick stellte dann die Spezifizität der Reaktion sicher, die er für diagnostisch verwertbar ansah. Auch Spengler ist zu erwähnen, da er einer der wenigen war, die der Stichreaktion stets Beachtung schenkten.

Es bedarf einer Erklärung, wie eine so in die Augen fallende Lokalreaktion fast 20 Jahre so wenig Beachtung finden konnte. Jetzt hat die Kutan- und Konjunktivalreaktion das allgemeine Interesse auf die Lokalreaktionen konzentriert. Wenn auch langsamer, hätte das Studium der Stichreaktionen wohl auch zu Erfolgen geführt. Detre (briefl. Mitteilung) war mit Versuchen beschäftigt, mittelst Stichreaktionen humane und bovine Tuberkulose zu differenzieren und Hamburger war mit dem diagnostischen Aufbau der Stichreaktionen beschäftigt, die er jetzt noch für ein feineres Reagenz auf Tuberkulose erklärt, als es die Kutanreaktion darstellt.

Die fast allgemeine Nichtbeachtung dieser bei der subkutanen Injektion so häufig auftretenden Reaktion im Stichkanal — Binswanger erwähnt sie z. B. bei 1000 Injektionen nur zweimal — findet dadurch seine Erklärung, dass die meisten sich damit beruhigten, die an der Stichstelle entstehende Reaktion sei auf mangelnde Asepsis zu beziehen, eine, wie nicht weiter ausgeführt werden braucht, durchaus irrige Anschauung (die z. B. anscheinend noch 1908, Zentralbl. f. ärztl. Fortbild. Nr. 14, von Köhler vertreten wurde).

Der diagnostische Wert der Stichreaktion entspricht ungefähr dem der Kutanreaktion; es ist hierbei nur zu berücksichtigen, dass die Stichreaktion noch häufiger positiv ausfällt, als diese. Ihre Empfindlichkeit ist eine sehr grosse, sie kann noch nach Einverleibung von $\frac{1}{1\,000\,000\,000}$ g Tuberkulin[1]) positiv ausfallen.

Positive Stichreaktion bei negativer Kutanreaktion soll sich bisweilen sogar bei Kindern mit aktiver Tuberkulose finden. Hamburger verfügt zurzeit über drei derartige Fälle.

Es war von vornherein anzunehmen, dass eine positive Kutanreaktion dann eintritt, wenn eine gewisse Mindestmenge von Tuberkulin zur Resorption gelangt ist. Die Stichreaktion gestattet, über die hierzu erforderliche Tuberkulinmenge eine approximative An-

---

[1]) Die Empfindlichkeit ist demnach eine fast ans Unwahrscheinliche Grenzende. Man darf zur Anstellung einer Stichreaktion darum nie eine Spritze gebrauchen, in der sich einmal stärkere Tuberkulinkonzentrationen befunden haben, da trotz aller Reinigung mit einer solchen Spritze positive Stichreaktionen auftreten (Hamburger).

schauung zu gewinnen; es entspricht eine positive Kutanreaktion im allgemeinen einer Tuberkulinempfindlichkeit $\frac{1}{1\,000\,000}$, d. h. es tritt Stichreaktion auf Injektion $^{1}/_{10}$ ccm einer Tuberkulinlösung 1:100000 auf. Die Menge Tuberkulin, die zum Zustandekommen einer Kutanreaktion resorbiert werden muß, beträgt demnach ca. $\frac{1}{1\,000\,000}$ g, eine im Vergleich zur angewandten Tuberkulinkonzentration minimale Menge, die durch die schlechten Resorptionsverhältnisse jedoch ihre Erklärung findet. Ist die Empfindlichkeit gegen intrakutane Injektion noch grösser, so werden auch die Kutanreaktionen entsprechend stärker.

Negativ ist oft die Stichreaktion in den gleich gelagerten Fällen von Tuberkulose, wie die Kutanreaktion (progresse Tuberkulose, Miliartuberkulose).

Entsprechend ihrer Empfindlichkeit zeigt die Stichreaktion noch mehr, wie die Kutanreaktion, die weite Verbreitung einer stattgehabten tuberkulösen Infektion an; von 33 Kindern zwischen 11 und 14 Jahren der unteren Wiener Volkskreise zeigten 28 Stichreaktion, von den 5 negativen stammten 3 Kinder vom Lande.

Technik der Stichreaktion. Man injiziert intrakutan (feine scharfe Kanülen) $^{1}/_{10}$—$^{1}/_{2}$ ccm der betreffenden Tuberkulinverdünnung. Es muss sich in der Epidermis eine deutliche Papel erheben. Die Injektion muss nach Spengler in zentrifugaler Richtung vorgenommen werden. Die Besichtigung hat nach 6—8, 24 und 48 Stunden zu geschehen. Die injizierte Tuberkulinmenge schwankt zwischen 1 mg und $\frac{1}{1\,000\,000}$ mg.

Hamburger ging in der Weise vor, dass er die Kutanreaktion als orientierende Probe vorausschickte und bei positiver Kutanreaktion 0,001 mg Tuberkulin, bei negativer 0,01—1 mg einspritzte.

Reaktionsverlauf. Der positive Ausfall der Stichreaktion ist häufig schon nach 6—10 Stunden bemerkbar. Bei den relativ kleinen Dosen zeigt sich nach dieser kurzen Zeit 1—2 cm distalwärts von der Stichöffnung eine ganz leichte Rötung oder Schmerzhaftigkeit, die am nächsten Tage gewöhnlich 10—20 mm Durchmesser umfasst. Bei stärkeren Reaktionen findet man speziell an der Stichöffnung auch bisweilen Infiltration. Am zweiten Tage sind die Reaktionserscheinungen in Intensität und Extensität vermehrt, am dritten Tage zeigen die Erscheinungen fast ausnahmslos ihren Rückgang. Die Farbe der Reaktion zeigt einen Stich ins lividbräunliche. Die Infiltration ist derber, die Haut schuppt, die Infiltration kann unter Umständen 2—4 Wochen bestehen,

Die Stichreaktion ist nach dem Mitgeteilten eine sehr empfindliche Methode. Gegen ihren diagnostischen Wert sprechen in verstärktem Masse die gleichen Bedenken, welche gegen die Kutanreaktion in Betracht kommen. Ihre Empfindlichkeit lässt den Gedanken aufkommen, die Methode zu einer Titerstellung des Tuberkulingiftwertes zu benutzen. Hierbei leistet die Methode ausserordentlich wertvolle Dienste, nur haftet der Methode ein technischer Fehler an: Gerät ein Teil der injizierten Tuberkulinmenge subkutan statt intrakutan, so bleibt die Stichreaktion aus, natürlich nur bei den Grenzwerten der Titerstellung, da bei Anwendung höherer Tuberkulinkonzentrationen doch noch genug Tuberkulin in den Stichkanal gelangt. Bei der Titerstellung kommt es aber gerade auf die Grenzwerte an. Durch diesen technischen Fehler werden bisweilen nicht eindeutige Resultate erhalten, indem z. B. eine schwächere Konzentration eine stärkere Reaktion gibt als die höher konzentrierte.

Gelingt es, diesen Fehler zu vermeiden, vielleicht auch durch die Injektion des Tuberkulins in die Knorpel direkt aufliegende Haut des Ohres (Tedeschi), so kommt der Stichreaktion eine grosse Bedeutung zur objektiven Feststellung der jeweiligen Tuberkulinempfindlichkeit zu. Die weitere Forschung wird die Aufgabe haben, diese Ergebnisse für die Therapie fruchtbringend zu gestalten.

4. Die perkutane Reaktion (Salbenreaktion nach Moro).

Die erste lokale Tuberkulinreaktion stellt die oben erwähnte Stichreaktion vor, die allerdings nicht ihrer Bedeutung entsprechend bekannt geworden und ausgebaut wurde. An diese Entdeckung schloss sich die Kutan- und an diese die Konjunktivalreaktion an.

Das Interesse, das die Kutan- und Konjunktivalreaktion erweckt hat, zeigt sich nun in dem Bestreben, immer weitere Reaktionsformen ausfindig zu machen. Die Bedeutung dieser weiterhin gefundenen Reaktionen ist deshalb nicht sehr gross, weil weiteres Terrein ausser Haut und Schleimhaut zur Anstellung dieser Reaktionen nicht zur Verfügung stand.

Eine dieser weiteren Reaktionsversuche ist die Anstellung der Schleimhautreaktion in der Nase, die Rhinoreaktion; ein Gedanke, der auch bei uns im Friedrichshain aufgetaucht ist. Über diese Rhinoreaktion sind nun vor kurzem von Lafite-Dupont und Molinier (Soc. de biol. 08, Nr. 14) ausführliche Mitteilungen erschienen. Möller macht merkwürdigerweise auf diese Entdeckung ebenfalls Anspruch (M. m. W. 08 Nr. 45). Eine Bedeutung scheint dieser Form der Reaktion aber trotzdem nicht zuzukommen. Zu erwähnen

ist weiter die Anstellung der Reaktion in der Urethra und Vagina. (Oppenheim, W. kl. W. 08 Nr. 37 und Schwab).

Die interessanteste von den weiteren Reaktionen ist ohne Zweifel die Salbenreaktion, die in München von Moro-Doganoff[1]) und unabhängig von diesen auch von zwei französischen Autoren Lignières und Berger[2]) gefunden worden ist. Es handelt sich um die angeblich „perkutane" Anwendung einer 50 prozentigen Tuberkulinsalbe, welche auf die Haut eingerieben wird. Bei unseren Versuchen stellte es sich heraus, dass die Haut für die Tuberkulinsalbe absolut undurchgängig ist und dass das Tuberkulin nur dort zur Wirkung gelangt, wo es gelingt, die Tuberkulinsalbe in Haarbälge einzupressen. Man bringt an diesen Stellen das Tuberkulin in die Lymphwege der Haut und erhält somit bei geeigneten Individuen eine Reaktion, die sogenannte Morosche Salbenreaktion. Der Grund, warum für den Arzt die Anstellung der Reaktion nicht unangenehme Folgen hat, indem an seinen eigenen Fingern bei intensivem Einreiben eine derartige, stark juckende Reaktion entsteht, liegt darin, dass die Volarseite der Finger vollkommen ohne Haarbälge ist.

Moro reibt die auf 25° erwärmte Salbe auf die Bauchhaut (am Proc. xiphoideus) oder in der Gegend der Mamilla ein.

Ein erbsengrosses Stück der Salbe wird ½—1 Minute auf ein 5 cm (im Umkreis) grosses Hautstück eingerieben. Bei positivem Ausfall traten am Ort der Einreibung knötchenförmige papulöse Effloreszenzen auf.

1. Schwache Reaktion: nach 24—48 Stunden erscheinen vereinzelte (2—10) einzelstehende, meist deutlich gerötete, selten unscheinbar blasse Knötchen von 1—2 mm Durchmesser.

2. Mittelstarke Reaktion: Zahlreiche bis 200 und mehr miliare (bis 3 mm grosse) Knötchen im Laufe von 24 Stunden. Die Haut in der Umgebung ist leicht gerötet, es besteht Juckreiz. Nach mehreren Tagen blasst die Eruption ab.

3. Starke Reaktion. Es entstehen meist schon nach einigen Stunden sehr zahlreiche (bis 100 und mehr) grössere rote Knötchen auf entzündeter Basis.

Die Reaktion erzeugt ein dem Lichen scrophulosorum vollkommen gleichendes Krankheitsbild. Auf diese Weise ist es zum erstenmal gelungen, in diese dunkle Frage der Tuberkulide etwas Klarheit zu bringen, da man jetzt experimentell an geeigneten Individuen ein dem Lichen scrophulosorum absolut gleichendes Krankheitsbild er-

[1]) Münch. med. Woch. 1908, Nr. 5. Wien. klin. Woch. 1907, Nr. 31.
[2]) Soc. de biol. 1907. Acad. des scienc., 28. X. 1907.

Tabelle 4.

Perkutane Reaktion, genau nach Moros Vorschrift ausgeführt (ein erbsengrosses Stück 50%ige Tuberkulinsalbe 3/4 Minuten eingerieben) im Vergleich zur 3 Minuten währenden Einreibung.

Station XVII Name Protokoll-Nr.	Diagnose	Kutan- Reaktion	Konjunktival- Reaktion	Perkutanreaktion 3/4 Minuten	Perkutanreaktion 3 Minuten		Bemerkungen
Sparmann, 4719/08	Tuberkulose, III. Stadium	Sp., S.p, — —	Sp. — — —	—			
Ullrich, 4495/08	Cat. apicum	+, +, +, Sp.	+, +, Sp. —	—			
Bechtel, 5522/08	Tuberkulose, III. Stadium	+, +, +, —	— — — —	2 Stippchen			
Krüger, 5752/07	nicht suspekt	+, +	— —	—			
Burandt, 5660/08	Tuberkulose, III. Stadium	+ Sp., Sp., Sp.	+ — — —	—			
Duckstein, 3322/08	do.	+, Sp./+, +, +	+, Sp.	—			
Kornatz, 3641/08	do.	Sp. — —	Sp. — —	2 Stippchen			
Godan, 4219/08	Tuberkulose, II. Stadium	Sp., Sp., Sp. —	Sp., Sp. —, —	—			

Schneider, 1515/07	Tuberc. pulmon., II./III. Stadium	Sp., Sp.	++, ++, ++, +	Spur	+/++ 18 Papeln 2. Tag 3. Tag im Abklingen	klinisch Prognosis infausta, hohes Fieber, in 6 Monaten trotzdem keine Progredienz.
Laskolski, 4698/08	Tuberc. pulmon., Stadium II/III	++, +++, ++, +	++, +++, ++, ++ 3 Tage anhaltend	— — — — Wiederh. Sp. +, — —	+++ Erythem	
Hartner, 3960/08	Tuberkulose, III. Stadium	+, +, Sp., Sp.	+, — Sp., —	— — — — 1 Stippchen	—	inzwischen †.
Riedel, 4866/08	Cat. apicum	+, +	++, +, — —	— — — —	— — Sp. — — —	
Franke, 4883/08	—	Sp., +, +, +	— — — —	Spur		
Reinhardt, 5529/08	Tuberkulose, III. Stadium	+, >+, >+	? — —	—		
Gerandt, 5821/08	Tuberkulose, I. Stadium	Sp., Sp., Sp., Sp.,	— Sp. — —	—		
Sturm, 5344/08	do.	Sp., Sp., — —	+, +, — —	—		
Scheel, 3933/08	Cat. apicum	+, +, Sp. —	+, +, Sp. —	4 Stippchen Wiederholung — — — —	— Sp., Sp., Sp. (3 Papeln)	subkutan auf 3 und 5 mg Tub.-Reakt. auf 38,5 und 38,8.

Tabelle 4. Salbenreaktionen nach Moro.

Station XVII Name Protokoll-Nr.	Diagnose	Kutan-Reaktion	Konjunktival-Reaktion	Perkutanreaktion ¾ Minuten	Perkutanreaktion 3 Minuten		Bemerkungen
Itzig, 5608/08	nicht suspekt	Sp., +, +<+	— — — —	—			
Glasser, 3906/07	Tuberkulose, II. Stadium	Sp. +/++, +, <+	+/++, +<+, —	—			
Steinbrecht, 4620/07	do.	Sp./+, +, Sp./+, Sp.	— + — —	—			
Preusse	nicht suspekt	Sp., Sp., Sp.	Sp., — —	Spur			
Murzyhn, 4137/07	Tuberkulose, III. Stadium	— — — —	— — — —	—			inzwischen †
de Planque, 5505/08	Tuberkulose, I. Stadium	Sp. + — —	— — — —	—			
Strzowski	—	— — — —	— — — —	—			
Pawlowitsch	Cat. apicum	++, + 14 mm, 4 mm	+, +	—	— — — —	Wiederholung + + + +	
Teichmann	gesund, früher suspekt	++, ++, ++ Dauerreaktion	nicht ausgeführt	—	— — — —		
Hunn, 5365/07	Paralyse	+, ++, ++ Dauerreaktion	— — — —	—	1., 2., 3., 4. Tag —, 4 kl. Papeln. einz. Papeln, —		
Franz	Multiple Sklerose	+, ++, ++, ++ Dauerreaktion	— — — —	Sp., 3 Papeln	3 Papeln, 12 Papeln (mittelstarke Reaktion) abblassend		

Sturm	Cat. apicum	Sp., Sp., Sp. Dauerreaktion	+, +, — —	— (min. Spur)	—, 4 Papeln,	deutliche Papeln nach 5 Tagen Sp.	
Ohlrich	do.	+, Sp.	+, Sp.	—, Sp. (1 Papel)	++ (29 Papeln)	++, ++	
Fischer, 5402/08	Vitium cordiis (suspekt)	—	—	—	? (3 Stippchen)	+ (12 Papeln) ++, +	starkes Erythem, sehr stark. Jucken
Rüberg, 2681/08	Tuberkulose, II. Stadium	+, +	+, +, — —	— — — —	+++, +++,	+++, +++	ca. 50 schwache Papeln
Schöpke, VI, 530/08	Cat. apicum	Sp., Sp., + Sp.	Sp. — —		+/++, +/++,	+/++, +/++	Erythem und Papeln
Herzog, VI, 501/08	do.*	Sp., +, +, +	?, +, Sp., Sp.		++, +++,	+++, +++	—
Blödorn, VI, 1189/08	do.	+, +, Sp., +, Sp.	+ — ? — —		+, Sp., —		—
Nausseed, VI, 901/08	do.	—, Sp., Sp., +	++, ++, ++, +		++, +++	+++, +++	leicht progredient
Warnstedt, VI, 1332/08	Tuberc. pulmon., II. Stadium	++, +, Sp., —	+, +, Sp., Sp.		Sp., Sp.	Sp., Sp.	—
Schulze, XVII, 305/08	Pleuritis dupl.	Sp./+, +, Sp.	— — — —		— —	— —	—
Bartsch, 1290/08	Pleuritis tubercul.	+	+		++, ++	< ++, Sp.	

zeugen kann, so dass dessen Ätiologie jetzt wohl gesichert ist (cf. Abschnitt über Dermatologie).

Die Salbenreaktion steht nach den Ergebnissen unserer Versuche zwischen der Kutan- und Konjunktivalreaktion in der Mitte[1]), d. h. sie ist in einer Anzahl von Fällen, wo die Kutanreaktion positiv ist, negativ, und sie ist umgekehrt in einer Anzahl von Fällen positiv, wo die Konjunktivalreaktion negativ ist. Es zeigt sich besonders auch positive Salbenreaktion bei klinisch Gesunden, s. Tabelle 1. Im allgemeinen nähert sie sich aber in ihrem Ergebnis der Kutanreaktion. Das ist ja sehr verständlich, da es sich, wie wir in der Anmerkung ausgeführt haben, um die Einverleibung von Tuberkulin in die Lymphwege der Haut handelt, genau wie bei der Kutanreaktion, bei der die Lymphbahnen durch den Impfspatel eröffnet werden. Ebenso hielten Monti und Langowski (Naturforschertag 1908) die Salbenreaktion für „weniger sicher". Moro hat auf dem Naturforschertag am 19. September 1908 diese in der Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 30 von mir ausgesprochene Ansicht in allen Punkten akzeptiert, während er früher die Salbenreaktion für eine Konkurrenzmethode der Konjunktivalreaktion hielt. Bei Verwendung der Reaktion für praktische Zwecke kommt in Betracht, dass ihr Ausfall ausserordentlich von der Technik abhängig ist. Aus der angefügten Tabelle geht hervor, dass, wenn wir nach Moros Angaben 3—4 Minuten ein erbsengrosses Stück der Tuberkulinsalbe einreiben, wir dann sehr zahlreiche negative Resultate erhalten, die bei denselben Patienten positiv werden, wenn wir intensiv drei Minuten hindurch eine etwas grössere Menge von Tuberkulinsalbe an Hautstellen einreiben, an denen sich Haarbälge befinden.

Es sei bemerkt, dass die Salbenreaktionen unter Umständen ziemlich stark jucken können.

---

[1]) cf. auch Emmerich: Münch. med. Woch., 1908, Nr. 20. Es reagieren bei der Salbenreaktion auch latente Herde; bei klinisch nicht Suspekten in 32% Reaktion gegen 73% bei Pirquet. Monti berichtet sogar bei nicht suspekten Kindern über 34% Salbenreaktionen gegenüber nur 43,8% Kutanreaktionen (Moro bei Gesunden nur 12%, Kanitz 11%, Heinemann 17%). Die Differenz ist (s. o.) durch verschiedene Intensität der Einreibung bedingt. Emmerich behauptet' dass diese Reaktion als perkutane der konjunktivalen prinzipiell ähnlich ist. Die Konjunktivalreaktion ist aber charakterisiert als Schleimhautreaktion, während es sich bei der perkutanen um das Einreiben von Tuberkelbazillenderivaten in die Lymphwege der Haut handelt; prinzipiell, und dies wird durch die Ergebnisse bestätigt, rangiert sie zur Kutanreaktion. Emmerich glaubt, dass die Salbenreaktion schwächer ausfällt, wenn die Kutanreaktion gleichzeitig angestellt wird. Es entspricht dies nicht unseren Beobachtungen und widerspricht dem gewöhnlichen Erfahrungssatz, alle lokalen Tuberkulinproben gleichzeitig anzustellen, um eine weitere durch das Tuberkulin bewirkte Umstimmung des Körpers zu vermeiden.

Wir können uns also der warmen Empfehlung, die der Salbenreaktion früher aus München[1]) auf den Weg gegeben ist, nicht anschliessen, da die anderen Methoden einfacher, weniger zeitraubend[2]) und für den Patienten weniger belästigend sind, vor allem aber, weil die Konjunktivalreaktion eindeutigere Resultate gibt und Differenzen zwischen aktiver und latenter Tuberkulose erkennen lässt, welche bei der Moroschen Salbenreaktion nicht hervortreten.

Nomenklatur.

Man benenne:

Die intrakutane Injektion	als Stichmethode und Stichreaktion (Escherich, Schick).
Die kutane Einverleibung	als Kutanmethode und Kutanreaktion (Pirquet).
Die Salbeneinreibung	als Salbenreaktion oder Dermoreaktion (Moro, Doganoff), oder perkutane Reaktion.
Die Einverleibung von Tuberkulin ins Auge	als Konjunktivalmethode und Konjunktivalreakt. (Wolff-Eisner-Calmette).

Die Benennung **Konjunktivalreaktion** für die Einverleibung von Tuberkulin ins Auge zur Erzeugung einer Reaktion auf der Bindehaut ist unbedingt aufrecht zu erhalten; nicht nur, weil der Bezeichnung die Priorität vor der Ophthalmoreaktion zukommt, nicht nur, weil die Bildung von neuem ein lateinisch-griechisches Mischwort in die medizinische Sprache einführt (misnoma wie Mannheimer sich ausdrückt), sondern weil sie die sachlich zutreffende ist.

Denn die Reaktion spielt sich nicht im Auge, sondern an der Konjunktiva ab; es ist dies ja gerade ihr Vorzug, da man sie nicht empfehlen könnte, wenn sie den Namen Ophthalmoreaktion mit Recht trüge.

Seligmann schlägt vor, die schweren zu Schädigungen führenden Reaktionen, als Ophthalmoreaktionen zu bezeichnen; auch dann würde es also praktisch eine Ophthalmoreaktion nicht geben.

Die Bezeichnung Konjunktivalreaktion ist aus diesem Grunde auf dem Wege sich einzubürgern, wenn ihr auch das Klangvolle der „Ophthalmoreaktion" fehlt. Es sind hierfür u. a. zuerst eingetreten, Fritz Levy, Schenck und Seifert, Seligmann, Hans und Mannheimer.

---

[1]) Von Moro ferner von Heinemann: Münch. med. Woch. 1908, Nr. 11.

[2]) Es ist möglich, 60 Patienten kutan und konjunktival im Krankenhause in einer Stunde durchzuimpfen, während hier 20 Patienten diese Zeit erfordern. Nach 4—5 Einreibungen à 3 Minuten sind die Finger kaum zu weiteren Einreibungen verwendbar.

Die spezielle Anwendung der Lokalreaktionen mit Tuberkulin in den Einzeldisziplinen.

Vorbemerkung. In dem speziellen Teil finden sich Angaben über die Ergebnisse der Reaktionen in den Spezialfächern, über Modifikationen der Technik, die zu dem bestimmten Zwecke erforderlich werden etc. Im Interesse der grösseren Übersichtlichkeit sind diese Angaben nicht in den allgemeinen Teil eingesetzt worden, der sich mit dem Verhalten der Reaktionen bei Lungentuberkulose, dem am besten durchgearbeiteten Paradigma befasst. Soweit es möglich war, sind auch in dem speziellen Teil Wiederholungen vermieden worden.

Die Lokalreaktionen in der Dermatologie.

I. Grundlagen für die diagnostische Verwendung der Lokalreaktionen in der Dermatologie.

Die Grundlagen einer diagnostischen Verwertung einer positiven Kutanreaktion sind in der Dermatologie nach dem Mitgeteilten folgende: Eine Kutanreaktion kann auftreten, wenn irgendwo im Körper sich ein aktiver oder inaktiver tuberkulöser Herd befindet. Die Konjunktivalreaktion dagegen ist nur dann positiv, wenn ein aktiver Herd im Körper vorhanden ist. Für den Dermatologen ergeben sich aus dem Ausfall der Reaktionen nicht immer direkte Aufschlüsse, da eine positive Reaktion nicht auf eine Hautaffektion bezogen werden muss, da ja auch sonst irgendwo im Körper, vielleicht in einer Drüse, ein bisher nicht bekannter tuberkulöser Herd sitzen kann.

Die Grundlage für die Verwendung der Lokalreaktionen in der inneren Medizin ist, wie bekannt, die Ermöglichung einer typischen Tuberkulinreaktion fern vom eigentlichen Krankheitsherde. Für die Dermatologie liegt die Sachlage etwas anders: nach Lage der Dinge sind bei Hautaffektionen Herdreaktionen niemals lebensgefährlich. Man kann also zu diagnostischen Zwecken unbedenklich Herdreaktionen an der Haut erzeugen. Früher hat man diese durch subkutane Tuberkulininjektion erzielt. Diese bringt aber auch in der Hand des Dermatologen die Gefahr mit sich, dass man ausser der Haut an anderen Körperstellen ungewollte Herdreaktionen hervorbringt. Diese Gefahr lässt sich jetzt leicht vermeiden. Bringt man lokal das

Tuberkulin in eine lupöse Stelle, so entsteht eine Herdreaktion, welche alle ungewollten Komplikationen ausschliesst. Es unterscheiden sich diese Reaktionen wie alle Herdreaktionen in sehr wesentlicher Weise von den an gesunden Körperstellen erzeugten Lokalreaktionen, da sie mit intensiverer Entzündung verlaufen und häufig zur Nekrose führen.

Wir haben schon bei der Besprechung der Stichreaktionen gesehen, dass positive Stichreaktionen u. U. bei negativer Kutanreaktion beobachtet werden. Wir finden bei Lupus ebenfalls bisweilen ein Fehlen der Kutanreaktion. Wie erklärt sich dies, da hier doch offenbar ein tuberkulöser Herd im Körper besteht, der durch die Kutanreaktion angezeigt werden soll?

Um eine Reaktion auf Tuberkulin fern vom tuberkulösen Herde zu erhalten, muss eine gewisse Umstimmung des Körpers vor sich gegangen sein, die dadurch zustande kommt, dass vom Herde Stoffwechselprodukte der Tuberkelbazillen zur Resorption gekommen sind und im Körper die Produktion von Reaktionsstoffen ausgelöst haben.

Meine Untersuchungen ergeben, dass beim Lupus der Haut die Konjunktivalprobe meist negativ ist. Demgegenüber ist mir die Angabe von Brezorsky, der in 11 Fällen bei Lupus positive Konjunktivalreaktion fand, nicht erklärlich.

Reicht ein Gesichtslupus nahe an die Konjunktiva heran, ist die Anstellung der Konjunktivalreaktion kontraindiziert. Es entsteht in solchen Fällen eine konjunktivale Herdreaktion, d. h. mindestens eine schwere Konjunktivitis. (s. Kontraindikationen).

Darum ist die Konjunktivalreaktion bei Gesichtslupus nahe am Lid -- nicht bei Lupus überhaupt, wie Lubhardt (Med. Ges. Basel, 5. März 1908, Deutsch. med. Woch. 1908, S. 1215) infolge eines solchen irrig gedeuteten Falles glaubte —, kontraindiziert, sonst aber bei Lupus vollkommen gefahrlos.

Dass bei Lupus der Ausfall der Konjunktivalreaktion negativ sein würde, war mehr oder weniger vorauszusehen, weil man wohl den Lupus der Haut kaum als eine aktive Tuberkulose nach seinem Verlauf usw. auffassen kann. Relativ häufig ist jedoch bei Lupus auch die Kutanreaktion im gesunden Gewebe negativ. Es lässt dieser Befund kaum eine andere Deutung zu, als folgende: damit eine Kutan- oder Konjunktivalreaktion — das sind Reaktionen fern vom Herde im gesunden Gewebe — zustande kommen kann, muss der Herd so beschaffen sein, dass von ihm Stoffwechselprodukte in die Zirkulation gelangen. Dieses Postulat ist bei der Lungentuberkulose immer oder fast immer erfüllt, durchaus aber nicht bei allen anderen tuberkulösen Herden.

Schon aus der anatomischen Beschaffenheit der Hautherde geht hervor, dass wir hier andere Verhältnisse erwarten können. Die Hautherde sitzen in dem relativ am schlechtesten vaskularisierten Gewebe des Körpers; schon allein aus diesem Grunde könnten eventuell nicht genügend Stoffwechselprodukte resorbiert werden; es gilt dies besonders für kleine Herde, etc.; hierzu kommt noch, dass bei Hauttuberkulose die Zahl der Tuberkelbazillen eine überaus geringe ist[1]).

Durch diese einfache Feststellung wird erklärt, dass die relativ geringe Resorption von Stoffwechselprodukten verhindert, dass beim Lupus, wie bei tuberkulösen Erkrankungen anderer Organe, eine Kachexie zustande kommt. Gleichzeitig fehlen aber beim Lupus die reaktiven Kräfte, durch welche unter Umständen eine Ausheilung eines anders lokalisierten tuberkulösen Herdes zustande kommt. Es erklärt dies die lange Dauer einer lupösen Erkrankung und die fehlende Tendenz zu einer kompletten Ausheilung.

Aus den angeführten Gründen lässt bei ganz kleinen, beginnenden Lupusherden die Kutanreaktion im gesunden Gewebe oft im Stich, und muss daneben noch eine Kutanreaktion im Herde selbst angestellt werden, welche über die Natur des kleinen Herdes eine endgültige Entscheidung gibt. Das Verfahren wird in der Weise ausgeübt, dass mit dem Pirquet-Schaber in der verdächtigten Stelle eine Bohrung gemacht wird, die mit Tuberkulin beschickt wird. Man bricht mit dem Instrumente gewöhnlich in das brüchige Gewebe direkt ein. Nach 18—24 Stunden entsteht in dem Herde, wenn er lupöser oder tuberkulöser Natur ist, eine starke Reaktion: Rötung, Exsudation mit nachfolgender Induration oder Übergang in Nekrose (also kurz alle Symptome einer sehr schweren Entzündung).

Dieses Verfahren stellt selbst kleinste, kaum stecknadelkopfgrosse Herde, die sonst auf keine Weise diagnostizierbar sind, mit einer ans Wunderbare grenzenden absoluten Sicherheit fest. Es ist dieser Erfolg der ungefährlichen Lokalreaktionen um so höher einzuschätzen, als die viel gefährlichere subkutane Injektion häufig sogar diagnostisch im Stiche lässt, indem im Lupusherde keine Herdreaktion zustande zukommen braucht, selbst wenn eine fieberhafte Allgemeinreaktion aufgetreten war; speziell bei der Lupusdiagnose, bei der das Ergebnis der Injektion mit dem Auge kontrolliert werden kann, wies die subkutane Methode ausserordentlich viel Versager auf.

---

1) Ist eine Hauttuberkulose mit schwerer Lungentuberkulose kombiniert, so kann die Kutanreaktion ebenfalls negativ ausfallen. (cf. Abschnitt über Prognose Ausfall der Lokalreaktionen etc.)

II. Die Bedeutung der Lokalreaktionen zur Entscheidung von dermatologischen Streitfragen und zur Differentialdiagnose in der Dermatologie.

Die Lokalreaktionen sind geeignet, eine Reihe von Fragen, die seit langer Zeit in der Dermatologie schweben, zur Entscheidung zu bringen. Es sind vor allem die Frage nach der Natur des Lupus erythematodes und einiger anderen ätiologisch nicht ganz geklärter Hautaffektionen (der Pithyriasis rubra und des Angiokeratoma Mibelli).

Mit der Kutanreaktion würde hier eine Entscheidung nur zu erzielen sein, wenn sehr grosse Versuchsreihen vorliegen, um mit dem Ausfall der Kutanreaktionen bei Gesunden in Vergleich gezogen zu werden. So haben z. B. Bandler und Kreibich in 2 Fällen bei Lupus erythematodes positive Kutanreaktionen beobachtet, ohne dass hierdurch im geringsten ein Beweis für die tuberkulöse Natur dieser Affektion erbracht wäre. Durch die Herdreaktion (s. w. unten) hat Sänger die Frage in dem Sinne entschieden (Dermatol. Zentralbl. 1908), dass die Affektion ätiologisch mit der Tuberkulose nichts zu tun hat. Joseph und ich haben in einem weiteren Fall von Lupus erythematodes die gleiche Feststellung gemacht.

Über den ätiologischen Zusammenhang des Lupus und der Tuberkulide (Folliculitis, Lichen scrophulosorum, des Erythema induratum scrophulosorum [Bazin, Hebra]) mit der Tuberkulose, oder richtiger mit dem Tuberkelbazillus, besteht kein Zweifel mehr, seitdem bei sämtlichen in Betracht kommenden Affektionen, wenn auch nur spärliche Tuberkelbazillen gefunden worden sind, und bei Tierversuchen ebenfalls positive Resultate erhalten wurden.

Lichen scrophulosorum, positiver Tuberkelbazillenbefund: Jacobi und Wolff.

Positive Tierversuche: Jacobi, Pellizari, Haushalter.

Folliculitis: Positiver Tuberkelbazillenbefund: Philipson und Macleod, Ormsby.

Erythema induratum: Positive Tierversuche, Thibièrge und Ravaut, Colcott, Fox, Carle Lyon (vgl. auch die Sammelreferate: Alexander, Berlin. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 11—13, Juliusberg: Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1904, Bd. 13, S. 671).

So schien die Frage vollkommen entschieden zu sein, dass die Tuberkulide eine leichte, hämatogene Tuberkuloseinfektion der Haut darstellen, die schubweise auftritt, benignen Charakter trägt und daher nur eine geringe Neigung zur Narbenbildung und Ulzeration aufweist. Aber trotz dieser Versuche, die doch die Natur der Affektion beweisen, standen Hallopeau und Delbanco noch auf dem Standpunkt, dass es sich bei den Tuberkuliden nicht um Tuberkulose-infektionen, sondern um die Wirkung von Tuberkelbazillengiften, Toxinen, wie diese Autoren sie nennen, handelt. Die an sich sehr

guten Untersuchungen von Klingmüller haben von neuem eine grosse Verwirrung in dieses Gebiet getragen, als er zeigte, dass man mit Tuberkulinen, die durch Berkefeld-Filter filtriert sind, also frei von Tuberkelbazillenleibern sind, bei Individuen, die Träger von Tuberkuliden waren, Tuberkulide experimentell erzeugen kann. Er glaubte damit die Frage im Sinne der Tuberkulin-Toxintheorie entschieden zu haben.

Wir wissen jetzt aber, was Klingmüller übersehen hat (und daher nicht wusste, sonst wäre er der Entdecker der Kutanreaktion gewesen), dass durch Tuberkulin ganz allgemein an jeder beliebigen Stelle des Körpers bei allen Individuen, die einen tuberkulösen Herd beherbergen und nicht nur bei Trägern von Tuberkuliden, sich Gebilde von der mikroskopischen Struktur eines Tuberkels erzeugen lassen, und dass man nicht nur für mikroskopische Betrachtung, sondern mit der Tuberkulinsalbe auch makroskopisch das Bild eines Lichen scrophulosorum hervorrufen kann; dass man ferner durch wiederholte Einbringung von Tuberkulin an dieselbe Stelle (Oppenheim, Wiener klin. Woch. 1907, Nr. 32) speziell auch bei Individuen mit Tuberkulinüberempfindlichkeit der Haut (bei Skrophulösen) verschiedene andere Tuberkulidformen hervorrufen kann (Einzelheiten s. im Absch. über Kinderheilkunde).

Wie erklären sich nun aber diese mit Tuberkulinen gemachten Beobachtungen, und daneben die zuerst erwähnten Befunde, dass die spontan entstandenen Tuberkulide lebende Tuberkelbazillen enthalten? — Der Lupus stellt meist eine lokale, die Tuberkulide eine hämatogene Tuberkuloseinfektion vor, doch wird hierdurch nicht der prinzipielle Unterschied beider Krankheitsformen bedingt, denn der Lupus postexanthematicus z. B. stellt ebenfalls eine hämatogene Infektion vor und ist seinem Charakter nach doch kein Tuberkulid, sondern sogar ein sehr wenig benigner Lupus.

Werther hat sehr mit Recht (Ges. f. Natur- u. Heilkunde, Dresden, Ref. Münch. med. Woch. 1907) darauf hingewiesen, dass den Tuberkuliden ein diagnostischer Wert zukommt, da die Tuberkulide sich besonders bei chronischer Tuberkulose anderer Organe (speziell bei Kindern) vorfinden. Ohne Werther zu erwähnen, hat Hamburger in der Münch. med. Woch. ebenfalls auf den diagnostischen Wert der Tuberkulide, speziell bei Säuglingen, hingewiesen. Diese wenig beachtete Feststellung trifft tatsächlich den Kernpunkt der ganzen Frage. Der Lupus ist eine primäre Infektion mit Tuberkelbazillen, die Tuberkulide stellen eine sekundäre Infektion bei schon bestehender Tuber-

kulose dar. Es müssen also für die Tuberkulide die Gesetze gelten, die im Abschnitt über die Tuberkulose Immunität für die Suprainfektion festgestellt worden sind. Danach ist die Benignität der Tuberkulide wahrscheinlich so zu deuten, dass bei den Tuberkuliden die hämatogen in die Haut gelangten Tuberkelbazillen als Folge der durch die primäre Infektion bedingten Umstimmung des Körpers gegenüber Tuberkelbazillen schnell partiell der Bakteriolyse verfallen. So erklärt sich die grosse Gutartigkeit und die mangelnde Progredienz bei Tuberkuliden. Dass sie gerade bei Kindern häufiger beobachtet werden, erklärt sich durch die höhere Empfindlichkeit und dadurch bedingte stärkere Reaktionsfähigkeit der Haut von Kindern gegen Tuberkulin (cf. Skrofulose).

Auch wir nehmen also zum Zustandekommen der Tuberkulidbildung die Mitwirkung von Giften der Tuberkelbazillen an, aber in einem Sinne, der die beiden bisher für divergent gehaltenen Anschauungen und Befunde vereinigt: das Vorkommen von lebenden Tuberkelbazillen in Tuberkuliden und die Möglichkeit, mit Tuberkulinen (auch mit solchen, die von mikroskopisch sichtbaren Tuberkelbazillensplittern frei sind) analoge Gebilde zu erzeugen. Die gleichen Giftstoffe werden durch die Einwirkung des (tuberkulösen) Organismus aus Tuberkelbazillen und Tuberkulin in Freiheit gesetzt, und zwischen lebenden Tuberkelbazillen und den im Tuberkulin enthaltenen Tuberkelbazillenleibergiften bestehen nur quantitative Unterschiede, die darauf beruhen, dass die noch lebenden Bazillen sich vermehren und dadurch neue Giftstoffe produzieren können. Es werden auf diese Weise quantitativ stärkere und länger andauernde Giftwirkungen erzielt. (Weitere Ausführungen s. i. Abschnitt über Patholog. Anatomie der Kutan- und Konjunktivalreaktion, ferner Abschnitt über die Theorie der Tuberkulinwirkung).

Durch die Berücksichtigung der dort mitgeteilten Versuchsergebnisse finden viele von den Rätseln, welche bisher die tuberkulösen Manifestationen darboten, ihre Erklärung, die Alexander zu dem Ausspruch Veranlassung gaben: „Der Dermatologe begegnet bei der Hauttuberkulose Rätseln auf Schritt und Tritt, nicht nur in bezug auf die Lokalisation, sondern auch in bezug auf die mannigfachen Reaktionsformen der Haut auf die Implantation desselben Virus“.

III. Die therapeutische Verwendung der Herdreaktionen in der Dermatologie.

Dass therapeutisch dem Tuberkulin bei Hauttuberkulosen speziell beim Lupus unter Umständen günstige Wirkung zukommt, ist bekannt. Als die allgemeine Abneigung gegen die subkutane Tuberkulininjektion auf dem Höhepunkt stand (so etwa um 1900 herum), machte der alte Liebermeister in Tübingen für die Lupusbehand-

lung speziell eine Ausnahme und empfahl, mit Vorsicht subkutane Tuberkulininjektionen vorzunehmen. Wenn das Verfahren aber trotzdem bei Hauttuberkulose, wo der Erfolg doch durch das Auge zu kontrollieren war, wieder fast vollkommen verlassen werden konnte, mussten hierfür gewichtige Gründe vorliegen.

Diese Gründe bestehen in folgenden:

1. in den Allgemeingefahren, welche die subkutane Tuberkulininjektion mit sich bringt,

2. in der Tatsache, dass u. U. nach der Therapie lupöse Geschwüre sich vergrössern konnten, und

3. dass die Erfolge sich als Scheinheilungen darstellten, da trotz glatter, scheinbar ganz normaler Haut die Affektion immer wieder von neuem ausbrach, also fast niemals eine radikale Heilung erzielt wurde. Die Folge hiervon war, dass z. B. Senger schon 1888 und 1889 die radikale Exzision von Lupusherden im Gesunden forderte[1]).

Gleich nach dem Bekanntwerden der Lokalreaktionen haben Nagelschmidt (danach Doutrelepont) in einer „zur Diagnose und Therapie tuberkulöser Hautaffektionen“[2]) betitelten Arbeit über günstige therapeutische Ergebnisse berichtet und Herdreaktionen zur Diagnose verwendet. Nagelschmidt sah klinische Abheilung sogar in Fällen, in denen Finsen-Behandlung keinen Erfolg gegeben hatte. Die Heilung kam durch Ulzeration und Nekrose zustande. Der Autor empfahl zum Einbringen des Tuberkulins in die erkrankten Hautstellen bei Wiederholung der Tuberkulinanwendung unter Umständen Skarifikationen und Injektion. Senger, dessen radikalen Standpunkt wir oben gekennzeichnet haben, kommt bei Anwendung der lokalen Tuberkulintherapie zu dem Ergebnis[3]): „Es gibt bisher kein Verfahren, das den Lupus so günstig beeinflusst, als die Tuberkulinsalbentherapie, kombiniert mit Röntgen-Bestrahlung.“

Wir haben ebenfalls gleich von Anfang an therapeutische Versuche in dieser Richtung gemacht, bisher jedoch nicht über sie berichtet aus Gründen, die aus unseren weiteren Ausführungen hervorgehen werden. Wir sind der Ansicht, dass ein irgendwie abgeschlossenes Urteil sowohl zeitlich als auch sonst bisher nicht gefällt werden kann.

Ich habe den Nachweis geführt[4]), dass die gesunde, unverletzte Haut Tuberkulin absolut nicht resorbiert, und dass es bei der

---

1) Berlin. klin. Wochenschr. 1889.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 40.

3) Berlin. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 23.

4) Versuche mit verschiedenen Tuberkelbazillenderivaten. Berl. klin. Wochenschrift 1908, Nr. 31.

Salbeneinreibung nur durch die Haarbälge aufgenommen wird. In Lupusherden dagegen kommt das Tuberkulin ohne jede Verletzung der Haut gut zur Resorption, wie aus den auf Einwirkung wässeriger Tuberkulinlösung und nach leichter Einreibung von Tuberkulinsalbe beobachteten Reaktionen hervorgeht. Es zeigen dies auch die von Nagelschmidt nach lokaler Anwendung von Tuberkulin bei Lupus beobachteten Allgemeinreaktionen.

Die günstige Beeinflussung eines Lupusherdes durch lokale Tuberkulinanwendung kann in zweierlei Weise in Erscheinung treten. Der bei der Reaktion sich bildende Lymphozyten- oder Plasmazellenball kann zur Bindegewebsbildung führen und damit den Prozess zum dauernden Stillstand bringen. In der Lunge ist ein solcher Ausgang der günstigste, der überhaupt zu erreichen ist. In der Dermatologie ist man hiermit nicht uneingeschränkt zufrieden, da die Infiltration keine vollkommene Restitutio ad integrum vorstellt.

Die Reaktion kann zweitens auch zur Geschwürsbildung, zur Nekrose führen. Dieser Ausgang ist die Folge einer Summierung der Giftwirkung der im Herde vorhandenen Tuberkelbazillenstoffe plus dem zugeführten Tuberkulin, vergleichbar dem Vorgang bei den vielgenannten Agressinversuchen. Die perivaskuläre Lymphozyteninfiltration, welche die Blutversorgung des schon an sich schwach vaskularisierten Gewebes vermindert, unterstützt noch die ebenfalls bei der Reaktion auftretende, die Ernährung schädigende Exsudation. Es ist wahrscheinlich, dass zum Zustandekommen der Nekrose alle die genannten Momente zusammenwirken. Die Nekrotisierung eines Herdes ist nun für tuberkulöse Herde in der Lunge ein sehr wenig erwünschter Ausgang, kann aber bei den anderen Verhältnissen der Haut unter Umständen günstig sein. Aber auch hier liegt das Günstige sehr nahe bei dem Ungünstigen: es kann die mit der Reaktion verbundene Exsudation zu einer Propagation des Prozesses, zu einer Ausdehnung des Herdes führen. So erklären sich die ungünstigen Erfahrungen, die bei der Lupusbehandlung mit subkutaner Tuberkulininjektion bisweilen gemacht worden sind. Sie werden auch bei der therapeutischen, lokalen Anwendung von Tuberkulin nicht ausbleiben, und man wird viel beobachten müssen, um die Dosierung kennen zu lernen, für die sich um so weniger allgemeine Regeln aufstellen lassen, als die Dosierung von der Reaktionsfähigkeit abhängig ist, also für jeden Fall besonders gefunden werden muss. Nur soviel kann man heute als Regel sagen, dass man im allgemeinen stürmische Reaktionen, die zur Nekrose führen, nicht häufig anwenden soll.

Wir heben nochmals besonders hervor, dass ein Erfolg von der

lokalen Tuberkulinerkrankung von der Reaktionsfähigkeit des Körpers überhaupt abhängt. Bei einem schlecht genährten, wenig reaktionsfähigen Organismus versagt diese Methode wie jede andere. Auch die Anwendung der Lokalbehandlung verlangt die Innehaltung der diätetischen Grundsätze der internen Medizin. Zum Beweise sei ein Beispiel angeführt. Ein 7jähriger Knabe mit Skrofulose, der früher an multipler Knochentuberkulose gelitten hatte, reagiert auf die lokale Anwendung von Tuberkulin an seinem Lupusherd mit torpiden kallösen Schwielen, anstelle der erwünschten frischen, vom Rande her aufschiessenden, Granulationen. In einem so gelagerten Falle ist von der lokalen Tuberkulinanwendung nur dann ein Erfolg zu erwarten, wenn die Behandlung mit einer roburierenden Kur, z. B. an der Nordsee, kombiniert werden könnte, bezw. erst am Ende derselben vorgenommen wird.

Der Vorteil des Dermatologen bei der Hauttuberkulose gegenüber dem internen Mediziner bei der Tuberkulintherapie, besonders bei der lokalen Tuberkulinanwendung, ist nun der, dass er ohne grosse Bedenken herumexperimentieren kann, da bei seinem Material eine das Leben bedrohende Schädigung ausgeschlossen ist und eine seit vielen Jahren trotz aller Therapie ungeheilte Affektion (wie sie ein alter Lupus darstellt) eine aktive Therapie rechtfertigt.

Auf Grund unserer Beobachtungen über Tuberkulinwirkung im Herd gehen wir bei den gemeinsam mit Sanitätsrat Dr. Joseph und Prof. Dr. Holländer angestellten therapeutischen Versuchen in folgender Weise vor:

Die stürmischen, zur Nekrose führenden Reaktionen werden vermieden, und es kommen die einfachen, oft zu günstigen Resultaten führenden Methoden der Resorzin-Pastenbehandlung und der Holländerschen Heissluftbehandlung zunächst zur Anwendung[1]). Es wird so gewissermassen mechanisch der grösste Teil des erkrankten Gewebes entfernt, bis makroskopisch keine oder nur wenig krankhafte Partien vorhanden sind. Wir wissen aber aus vielfachen Erfahrungen, dass der Eindruck der Gesundheit der Haut häufig täuscht. Jetzt werden die lokalen Tuberkulinreaktionen angewandt und geben uns über das Vorhandensein von noch verändertem tuberkulösem Gewebe Gewissheit und entfalten gegenüber diesen kleinen Partien die uns schon bekannte Heilwirkung. Selbst wenn diese vereinzelten Stellen durch Nekrose entfernt werden, so hat dies bei der Kleinheit der in Betracht kommenden Partien wenig zu sagen. Der Vorteil dieses Vorgehens besteht auch darin, dass die Behandlung nicht von Anfang

[1]) Dieselbe Berechtigung hat natürlich die Finsen- und Röntgen-Therapie.

an eine spezifische ist, und dass es auf diese Weise vermieden wird, dass gerade durch die Behandlung eine Reaktionslosigkeit des Gewebes zu früh herbeigeführt werden könnte, gerade dann, wenn es darauf ankommt, die letzten Reste der tuberkulösen Affektion durch die spezifische Reaktion zu eliminieren.

Noch einen weiteren Vorzug besitzt dieses Vorgehen. Wir wissen, dass das lupöse Gewebe sich weit in das scheinbar Gesunde hineinerstreckt. Wir hatten jedoch bisher kein Mittel, zu erkennen, bis zu welchem Punkte das scheinbar so vollkommen gesunde Gewebe erkrankt ist. Wenn wir peripher von einem Lupusherd lokale Tuberkulinreaktion anstellen (am besten eignet sich hierzu die Salbenreaktion), so kommt durch die schon erwähnte Resorption das Tuberkulin auch in das scheinbar gesunde Gewebe und erzeugt eine starke entzündliche Rötung überall dort, wo sich um den Lupusherd noch erkranktes Gewebe befindet. Wir bekommen hierdurch einen guten Anhaltspunkt für unsere weiteren therapeutischen Massnahmen, der auf andere Weise nicht zu gewinnen war. Hieraus ergibt sich die einzige Kontraindikation der Erzeugung von Herdreaktionen im lupösen Gewebe: Geht der Lupus bis nahe an die Konjunktiva heran, so besteht die Gefahr einer schweren (Herd-)Mitreaktion der Konjunktiva.

Bei diesem Vorgehen benutzten wir zwar die Heilwirkung der lokalen Tuberkulinanwendung, aber nur, um das mit anderen therapeutischen Methoden begonnene Werk zu vollenden. Vor allem ziehen wir jedoch die Eigenschaft der lokalen Tuberkulinreaktion in Anwendung, unserm Auge das Vorhandensein von Krankheitsherden zu eröffnen, die früher demselben nicht zugänglich waren.

Auf Grund der in zahlreichen Versuchen gewonnenen theoretischen Grundlage glauben wir, mit diesem Vorgehen auf einem richtigen Wege zu sein, bei dem jede Schädigung mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Über die Endergebnisse der behandelten Fälle werden wir bei der Natur des in Betracht kommenden Leidens erst in längerer Zeit Bericht erstatten können.

Wenn, wie zu hoffen ist, die lokalen Tuberkulinreaktionen bei ganz inzipienten, kleinen Lupusherden in Anwendung gezogen werden, so lässt sich eine Zeit absehen, wo nicht mehr therapeutische Methoden für weit ausgedehnte Lupusfälle in Anwendung gebracht werden müssen. Wenn die lokalen Reaktionen bei der Lupustherapie nichts weiter zu leisten vermöchten, als durch Sicherung der Anfangsstadien dem Lupus seine Furchtbarkeit zu nehmen, so hätten hiermit allein die Tuberkulinlokalreaktionen eine grosse Mission erfüllt.

Schlussfolgerungen.

Zum Zustandekommen einer lokalen Tuberkulinreaktion an gesunder Körperstelle ist eine gewisse Ausdehnung des tuberkulösen Herdes erforderlich, die eine Resorption von Stoffwechselprodukten ermöglicht.

Bei Hauttuberkulose ist, weil diese Voraussetzungen hier nicht immer erfüllt sind, neben der Tuberkulinreaktion an gesunder Haut stets eine Reaktion in dem verdächtigen Herde eine sogenannte Herdreaktion anzustellen.

Eine Reaktion in einer verdächtigen Hautstelle ist eine Herdreaktion. Diese hat an der Haut für die diagnostische Verwertbarkeit nur Vorzüge, während bei interner Tuberkulose wegen der Gefährlichkeit der Herdreaktionen diese vermieden werden müssen, ja in dieser Vermeidung gerade der Hauptvorzug der kutanen und konjunktivalen Reaktion gegenüber der Subkutaninjektion beruht.

Die subkutane Tuberkulininjektion kann bei Hauttuberkulose Schädigungen zur Folge haben. Das gleiche gilt für die lokale Tuberkulinanwendung. Wir haben ein Verfahren ausgearbeitet, das eine Schädigung sicher vermeidet und vor allem darauf beruht, die diagnostischen Eigenschaften sachgemäss angestellter Lokalreaktion in therapeutische Verwendung zu ziehen. Das Verfahren beruht darauf, dass mit den gewöhnlichen Methoden der grössere Teil des erkrankten Gewebes eliminiert wird und dann mit Hilfe der lokalen Tuberkulinreaktion die dem Auge nicht erkennbaren kranken Stellen durch spezifische Reaktion kenntlich gemacht werden.

Die Lokalreaktionen in der Kinderheilkunde.

Die lokalen Reaktionen verdienen bei Kindern eine gesonderte Betrachtung. Neugeborene und Säuglinge zeigen im Gegensatz zu Erwachsenen auf subkutane Tuberkulininjektion fast ausnahmslos keine Reaktion (Schröder und Berent 1899, zit. nach Heim und John, Meissner Zeit. f. Tub. Bd. X, H. 4, S. 299), ebenso nicht auf kutane und konjunktivale Tuberkulineinverleibung. Die nebenstehende Tabelle gibt hierüber mit Anführung der Autoren näheren Aufschluss (hierzu Tabelle S. 137). Beim Rindvieh machten Bang und Nocard dieselbe Beobachtung, die sie in die Worte kleideten: „Das Kalb wird nicht tuberkulös geboren, sondern wird erst tuberkulös.“ Das gleiche kann vom menschlichen Säugling gesagt werden.

Tabelle 5.

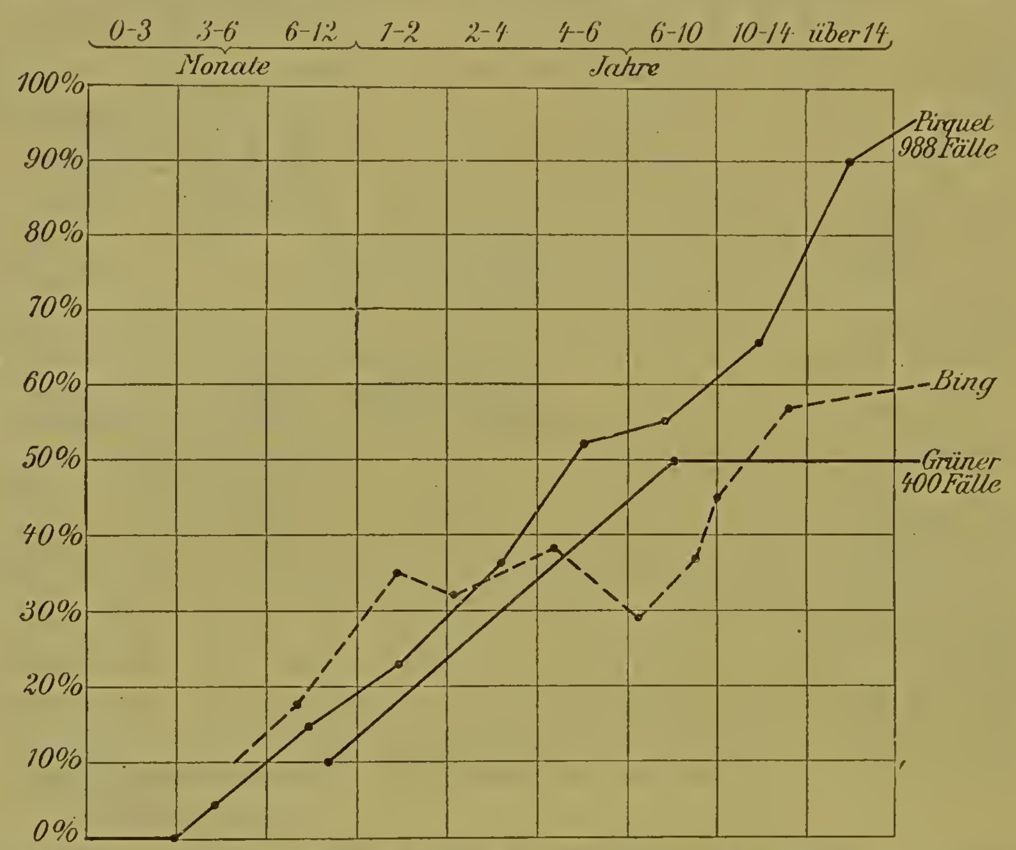
Autor	Zahl der Säuglinge	Positive Reaktion	Negative Reaktion	Bemerkungen zu der positiven Reaktion	Bemerkungen
Prouff u. Petit (S. 75)	54	0	54	—	Bei 12 Kindern hatten die Mütter reagiert.
Czerny	?	0	?	—	—
Baginsky	?	0	?	—	—
Sperk	109	1	108	—	† im 21. Monat (das Kind mit positiver Reaktion).
Langstein (B. kl. W.1907, Nr.44)	100	1	99	Tuberkulose bei der Sektion	—
Aronade (Med. Kl.1907, Nr.51)	46	1	45	Hereditär belastet u. manifest tuberkulös	Von den negativ reagierenden waren sämtliche 17 zur Sektion kommende frei von Tuberkulose.
Grüner (W. kl. W.1908, Nr.27)	136	14	122	—	—
Heim u. John (W. kl. W. 1908, Nr. 8)	12	—	12	—	—
Engel u. Bauer (B. kl. W. 1907, Nr. 37)	—	1	—	cf. Text	Von 100 älteren Kindern reagierten 22.
Bing [1])	—	1	?	—	—
Morgenroth	200	10	190	—	In der Umgebung der Kinder fand sich stets offene Tuberkulose.
Feer	112	3	109	—	—
Pirquet	113	5	108	—	—

nach Morgenroth bei Sektionen von Säuglingen aus allen Statistiken zusammen Tuberkulose in 7%.

Die Zunahme der Tuberkulose im Säuglingsalter erfolgt nach Sehlbach nicht gleichmässig, sondern die Infektion erfolgt im ersten Lebensvierteljahr (Wiegeninfektion) oder gegen Ende des ersten Jahres (Kriechinfektion).

[1]) Es finden sich in der betr. Tabelle in der Berl. kl. W. 1908, Nr. 11 eine Reihe von Druckfehlern; auch ist nicht zu ersehen, auf welche Zahlen sich die Prozentberechnung bezieht.

Erkrankt ein Kind im ersten Jahr aber an Tuberkulose, so ist die Infektion stets identisch mit Tod an Tuberkulose. Es geht dies schon daraus hervor, dass im ersten Kindesalter Tuberkulose als Nebenbefund bei der Sektion überhaupt nicht angetroffen wird, bei zunehmendem Alter dagegen in immer zunehmender Zahl [1]). So kommt die auf den ersten Blick paradoxe Tatsache zustande, dass die Zahl der an Tuberkulose Infizierten dauernd mit zunehmendem



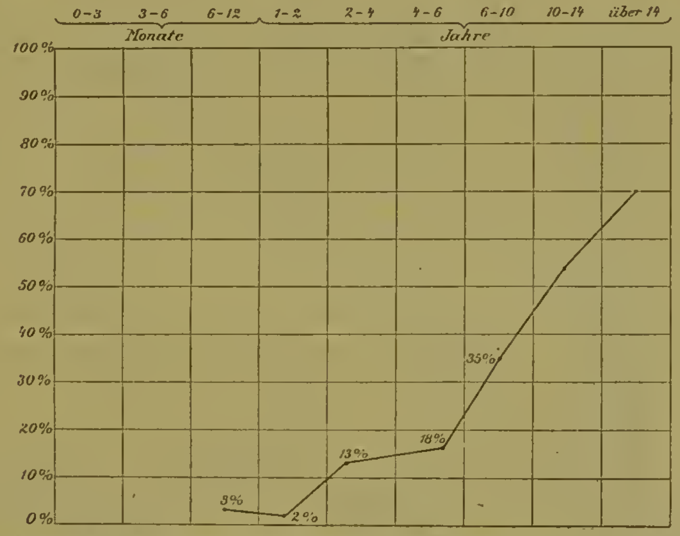
Häufigkeit der Tuberkulose bei Kindern in verschiedenem Alter nach v. Pirquet am Wiener und nach Bing am Berliner Material [1]).

Alter ansteigt, die Zahl der an ihrer Tuberkulose zugrunde gehenden Individuen relativ abnimmt und nach Nägeli Virch, Arch. Bd. 160 (zit. nach A. Fränkel S. 652) im 18. Jahr nur 29%, in

[1]) In 55% in der Pubertät; ausgeheilte Tuberkulose wird bei der Sektion frühestens bei 3—4jährigen Kindern vereinzelt getroffen, bei zunehmendem Alter immer häufiger. Es haben sich die Kinder bei uns als nahezu tuberkulosefrei erwiesen (nach Ausscheidung der klinisch Tuberkulösen). Von 30 Kindern im Alter von 1—5 Jahren zeigten 27 keine Kutanreaktion, 3 Dauereaktion, 28 negative Konjunktivalreaktion. Von 38 Kindern im Alter von 5—10 Jahren zeigten 35 negative Kutanreaktion, 3 Dauerreaktionen und 37 negative Konjunktivalreaktion. Von 15 Kindern über 10 Jahre zeigten 13 negative Kutanreaktion, 2 positive (und zwar Dauerreaktion).

der Pubertät 50% (gegenüber 100% im Säuglingsalter) beträgt. Im höheren Alter ist es also eher möglich, eine tuberkulöse Infektion zum Stillstand oder zur Ausheilung zu bringen, als im Säuglingsalter. Die Tuberkulose nimmt also mit steigendem Alter zu, verliert aber an Gefährlichkeit (cf. jedoch Abschnitt über Prognose). Hamburger ist daher auf falschem Wege, wenn er einfach sagt: „Die Tuberkulose ist eine Kinderkrankheit, die fast jeder durchmacht.“ Über die Zunahme der Tuberkulose mit zunehmendem Alter gibt beistehende Kurve Auskunft, die eine weitgehende Übereinstimmung der Resultate verschiedener Autoren zeigen.

Aus diesen Vorbemerkungen über das differente Verhalten der Tuberkulose im Kindesalter kann man entnehmen, dass in der



Häufigkeit der latenten Tuberkulose nach v. Pirquet.

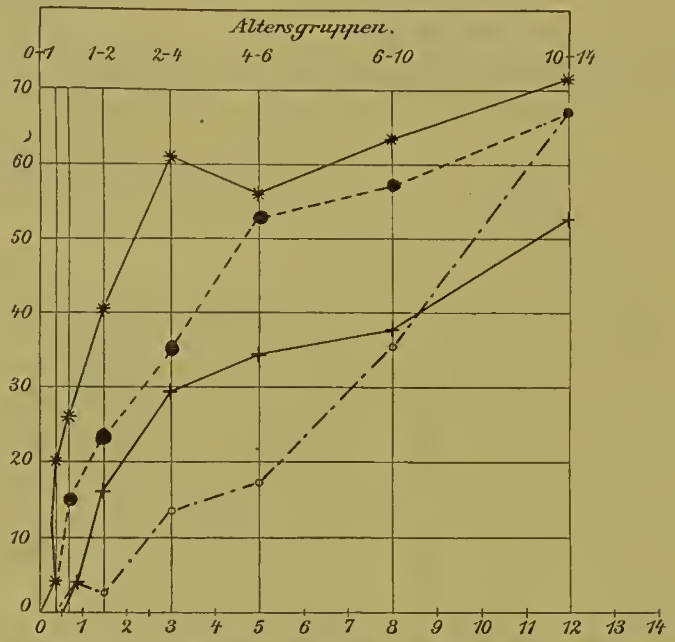
Kinderheilkunde die Kutanreaktion eine andere und zwar eine grössere diagnostische Bedeutung hat, als sonst in der internen Medizin. Denn wenn in den ersten Lebensjahren inaktive Tuberkulose nicht oder kaum vorkommt, so deutet demnach eine positive Kutanreaktion hier auf aktive Tuberkulose. Erst in dem Alter von 4—5 Jahren wird eine Entscheidung durch die Kutanreaktion allein wieder unsicher. Die Möglichkeit des Auftretens inaktiver Tuberkulose hängt mit der Fähigkeit des Organismus zusammen, die Infektion bindegewebig abzugrenzen. Nach der Mehrzahl der Autoren beginnt diese Fähigkeit gegen Ende des zweiten Jahres (Grüner, Pirquet, Engel, L. Finkelstein). Nur Engel hält die Tuberkulose beim Säugling nicht für absolut ungünstig.

Es basiert dies zum Teil auf theoretischen Erwägungen. Er weist nach, dass Kinder schon im ersten Jahr auf Tuberkulineinverleibung z. B. kutan reagieren können. Er schliesst daraus auf Anti-

körperbildung und auf eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegenüber der Infektion.

Ebenso legt Siegert (D. m. W. 08 Nr. 39) Wert darauf, festzustellen, daß er auch bei Säuglingstuberkulose positive Kutanreaktionen gesehen hat (Morgenroth, 9 unter 200 Kindern).

Die Prognose der Säuglingstuberkulose ist nach Engel davon abhängig, wie lange und in welchem Umfang die Lymphdrüsen den Prozess lokalisieren. Ausser diesem haben Knochen, Haut, seröse Häute relativ grosse Heilungstendenz, sehr geringe die Lungen.



Häufigkeit der aktiven und latenten Tuberkulose im Kindesalter.

* Tuberkulosenzahl auf Grund der Hamburgerschen Sektionsergebnisse. + —+ Latente Tuberkulosen nach Sektionen.

● Auf Grund der Kutanmethode. o———o Nach Kutanimpfung.

Kurven nach v. Pirquet.

Wie Bing besonders hervorhebt, ist eine auf Temperaturdifferenzen basierende Methode, wie die Subkutanreaktion besonders ungeeignet, weil Kinder u. U. auf die verschiedensten und minimalsten Reize infolge ihrer physiologischen Labilität Temperatursteigerungen zeigen, z. B. schon bei erhöhter Aussentemperatur, nach Kochsalzinfusionen etc.

Die Subkutanreaktion ist aber bei Kindern entbehrlich; denn die Kutanreaktion liefert auch bei Kindern dieselben Ergebnisse, wie die subkutane Injektion. Damit ist bei Kindern für die Subkutanreaktion, welche bei Kindern aus dem angeführten Gründen eine grössere diagnostische Bedeutung besitzt, als bei Erwachsenen (cf. Eberlein, Ganghofner, Bayer, Escherich, Schick, Schlossmann,

Morgenroth, Binswanger, Arch. f. Kinderh. 1906, Bd. 43, S. 121), aber für Kinder auch besondere Gefahren bietet und diagnostisch unsicher ist, ein Ersatz geschaffen. Baginsky und Neumann (B. kl. W. 07 Nr. 9), wie auch andere (cf. Bing, Morgenroth, Reiche) verwerfen die Subkutanreaktion bei Kindern absolut. Die Kutanreaktion verdient daher unbedingt den Vorzug (Schleissner, Moro-Doganoff, Pirquet W. kl. W. 07 Nr. 38. Streitz Ref. D. m. W. 08 S. 117.

Negativer Ausfall der Kutanreaktion bei aktiver Tuberkulose von Kindern kommt in gleicher Weise vor, wie es bei Erwachsenen erwähnt wurde (bei progredienter Tuberkulose, Miliartuberkulose, Meningitis etc.).

Hierauf beruht es, dass im ersten Lebensjahr eine Anzahl von Autoren negative Kutanreaktionen bei Tuberkulose festgestellt haben.

Der **Konjunktivalreaktion** kommt umgekehrt in der Kinderheilkunde eine geringere Bedeutung zu, als sonst in der internen Medizin; bei ganz jungen Kindern ist ihre Eigenschaft nur aktive Tuberkulose aus den erwähnten Gründen anzuzeigen, ohne Bedeutung; bei Kindern liegen weiter häufige Kontraindikationen gegen ihre Verwendung vor (s. d.) und schliesslich das Weinen der Kinder erschwert in doppelter Beziehung die Beurteilung der Reaktion, indem die Ausschwemmung des Tuberkulins das Zustandekommen der Reaktion hindert und andererseits Weinen bei der Besichtigung eine Reaktion vortäuschen kann.

Ich lasse die Bingschen Zahlen, der ein relativ grösseres Material mit Rücksicht auf die Ergebnisse der Konjunktivalreaktion bei Kindern bearbeitete, hier folgen:

		Zahl	Kutanreaktion		Konjunktivalreaktion	
			+	—	+	—
Bing	I. Sicher Tuberkulöse	6	4 66,6 %	2 33,3 %	3 50 %	3 50 %
	II. Suspekte	11	11 73,3 %	4 26,7 %	6 40 %	9 60 %
	III. Gesunde in bezug auf Tbc.	79	11 13,9 %	69 86,1 %	1 1,2 %	78 98,8 %

Die Differenz der Kutan- und Konjunktivalreaktion bei Tuberkulösen ist um 16,6%, was durch Divergenz nur eines Falles bedingt ist. Wie schon hieraus hervorgeht, ist die Zahl der zum Vergleich beider Methoden gewählten Fälle viel zu gering, um ein Urteil begründen zu können. Sie sind noch dazu unzweckmässig ge-

wählt, weil sich unter den 6 Fällen von sicher Tuberkulösen 3 Fälle von tuberkulöser Meningitis befinden, die, wie wir wissen, eine Sonderstellung einnehmen.

Wir fügen zur Ergänzung unsere günstigen Ergebnisse mit der Konjunktivalreaktion bei chirurgischer Tuberkulose an Kindern gewonnenen Ergebnisse, an denen gleichzeitig die Kutanreaktion angestellt war, zum Vergleich bei, ferner die von anderen Autoren gewonnene Statistik.

Gesamtübersicht über die Reaktionsergebnisse bei tuberkulösen Kindern der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Friedrichshain (Direktor: Dr. Neumann).

Tuberkulose mit Lungenbeteiligung, nach Möglichkeit in Stadien eingeordnet												chir. Tuberkulose ohne nachweisbare Lungenbeteiligung		
Kinder														
Suspekte			I. Stad.			II. Stad.			III. Stad.					
Zahl	Konjunktivalreaktion	Kutanreaktion	Zahl	Konjunktivalreaktion	Kutanreaktion	Zahl	Konjunktivalreaktion	Kutanreaktion	Zahl	Konjunktivalreaktion	Kutanreaktion	Zahl	Konjunktivalreaktion	Kutanreaktion
12			20			1			2			16		
	7 —	7 —		2 —	2 —		1 +	1 +		2 —	2 —		5 —	5 —[1]
	1 —	1 +		18 +	18 +								3 —	3 +
	4 +	4 +											8 +	8 +

Autor	Zahl der Tuberkulösen	Konj.-Reaktion		Suspekte Konj.-Reakt.		Gesunde Konj.-Reakt.	
		+	—	+	—	+	—
Deléarde (S. 59)	9	9	—	3	1	14	47
Ausset (300 Fälle)	28	24	4	35	—	6	20
Mongour (S. 64)	1	1	—	5	1	7	13
Comby (S. 68)	2	2	—	2	—	4	8
Bing	19	14	5[1]	25	11	134	52
Grüner[2] (Wien. klin. Woch. 1908, Nr. 27, Sektionsfälle)	48	45	3				

[1]) Der eine Fall betrifft Kind Junkel, der für tuberkulöse Coxitis gehalten, sich als Osteomyelitis herausstellte. Wir haben ihn in der Statistik hier stehen lassen. Die 4 weiteren Fälle mit negativen Reaktionen betreffen torpide Skrofulose (Ebert, Westphal, Wernicke, Schäfer).

[2]) Davon 4 Meningitiden und eine Miliartuberkulose; in zwei Fällen von Meningitis tub. und zwei Fällen von Miliartuberkuloso war die Reaktion positiv.

Autor	Zahl der Tuberkulösen	Reaktion		Suspekte		Gesunde	
		+	—	+	—	+	—
Chirurgische Fälle.							
Gaudier (S. 70)	4	4	—	4	—	1	9
Mouton (S. 72)	25	22	3	3	1	4	8
Bosc.	36	35	1	10	7	—	10

Die Tuberkulose beginnt nach Anschauung zahlreicher Fortscher, speziell Klebs (Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 15) in den Lymphdrüsen und speziell die frühzeitige tuberkulöse Erkrankung der Kinder lokalisiert sich zunächst in den Halslymphdrüsen. Diese Anschauung findet eine Bestätigung durch Meerschweinchenversuche, die ich gemeinsam mit Herrn Albert Cohn, dem Geschäftsführer der O. K. K. der Kaufleute angestellt habe. Die Tiere lebten einige Zeit in der Umgebung von Phthisikern, so dass eine den natürlichen Verhältnissen entsprechende Infektion zustande kam.

Die Tiere starben entweder nach längerer Zeit (9—12 Monate) an einer allgemeinen Tuberkulose, bei der das Fortschreiten an den einzelnen Etappen noch deutlich zu erkennen war (Halslymphdrüsen, Pleurn, Lungen efc., während der Darm noch vollkommen frei war) oder sie wurden nach 6 Monaten getötet, und zeigten keine Veränderung ausser einer Veränderung der Halslymphdrüsen. Näheres s. Wolff-Eisner, Vortr. geh. am 23. XI. 08 in der Ges. für soziale Medizin in Berlin, Med. Reform 08. Nr. 50.

Klebs wirft l. c. die Frage auf: Woraus erkennen wir, dass diese Drüsenschwellungen, die man so häufig findet, tuberkulöser Natur sind? Er verwirft subkutane Tuberkulininjektionen als diagnostisches Mittel wegen ihrer Gefährlichkeit, wie Bing u. a. (s. o.), gerade in diesem Alter und stellt die Diagnose „allein ans dem Verlauf". Da glücklicherweise ein grosser Teil dieser Tuberkulosen ausheilt, kann auf dem Verlauf nicht immer die Diagnose verifiziert werden. Zudem wäre eine Sicherung der Diagnose für die Therapie zu einem Zeitpunkt, wo die Erkrankung sich noch in den Anfangsstadien befindet, wünschenswert.

Aus diesen Betrachtungen ergibt sich der Wert der konjunktivalen und kutanen Tuberkulinreaktionen für die Kinderheilkunde.

Ein wenig Schnelligkeit bei der Revision und ein Vergleich mit dem andern Auge sichert auch bei Kindern einer positiven Konjunktivalreaktion ihre Bedeutung, besonders in der Anwendung bei Kindern über 5 Jahre.

Es ist in der Kinderheilkunde also eine in speziellen Verhältnissen begründete partielle Überlegenheit der Kutanmethode vorhanden; es ist aber vollkommen irrig, die bei Kindern bis zu 3 Jahren vorhandene Überlegenheit der Kutanmethode zu verallgemeinern, wie Pirquet, Feer es taten. Schon im Alter von 10 Jahren

tritt die diagnostische Überlegenheit der Konjunktivalmethode klar hervor.

Feer hat auf der 80. Versammlung Deutscher Naturf. u. Ärzte in Köln Ref. in der Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 44, seine frühere Anschauung, gegen die sich unsere Polemik in der Münch. med. Woch. 1908, Nr. 2 richtete, so modifiziert, dass sie unserem Standpunkt gleicht. Er sagt: „Die Konjunktivalreaktion hat den Vorteil, mit viel mehr Sicherheit aktive Tuberkulose erkennen zu lassen.“

Früher (Münch. med. Woch. 1908. Nr. 1) hatte er folgendes geäussert:

„Bei Kindern möchte ich entschieden der kutanen Probe vor der konjunktivalen den Vorzug geben“ und fuhr nach einer Anzahl von Einwendungen gegen die Konjunktivalmethode dann fort: „Die Kutanprobe bietet andererseits noch den Vorteil, dass sie viel exakter beobachtet werden kann etc.“

Diese Gegenüberstellung ruft auch Pirquet Bemerkungen auf meine Einwände gegen diese jetzt von Feer selbst verlassenen Behauptungen zurück. Pirquet hatte früher wiederholt die Kutanreaktion als ein nur für das erste Säuglingsalter geeignetes Diagnostikum erklärt. Dann kam ein Umschlag, der ihn zu einer Überschätzung der Kutanmethode führte und ihn folgendes schreiben liess (Berl. kl. W. 08):

„Darum halte ich auch die Kritik Wolff-Eisner gegen die Erfahrungen Prof. Feers nicht für angebracht. Wie stellt Pirquet sich zu den jetzigen Anschauungen von Feer, die mit meiner von Anfang eingenommenen Stellungnahme übereinstimmen? Ich will hier auf die Streitfrage nicht näher eingehen und möchte nur bemerken, dass ich vollständig mit Feer übereinstimme und dass es mich wundert, dass ein so guter Kenner beider Reaktionen, wie Wolff-Eisner überhaupt gegen die kutane Reaktion auftreten kann.“ (Letzteres ist übrigens nie geschehen; als Beweis seien die inkriminierten Stellen (M. m. W. 08. Nr. 2) zitiert.

„Obwohl nach allen Mitteilungen kein Zweifel daran bestehen kann, dass die konjunktivale Methode bei Erwachsenen, da sie inaktive Herde nicht anzeigt, eben wegen dieser geringeren Empfindlichkeit klinisch den Vorzug verdient, bin ich weit entfernt einen **Gegensatz zwischen beiden Methoden konstruieren zu wollen** und verweise auf meine Ausführungen im Verein für innere Medizin 16. XII. 1907 und Stadelmann ebenda 6. I. 1908 (Deutsche med. Woch. 1908) Wir haben zuerst beide Methoden an einem grossen Material angewandt und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass die Anwendung beider Methoden neben einander den grössten klinischen Gewinn bringt“.

Und weiter: Verein für innere Medizin in Berlin vom 16. XII. 1907: „Dies führt uns zu dem Streit über die Vorteile beider Reaktionen, von denen besonders die Ophthalmoreaktion begeisterte Verehrer gefunden hat, welche von der Kutanreaktion nichts wissen wollen. Unbestreitbar ist die Kutanreaktion diejenige, welche die empfindlicheren Ausschläge gibt und wenn Calmette sagt, dass bei der Konjunktivalreaktion nicht, wie bei der kutanen eine Wunde gesetzt wird, durch welche event. eine Infektion zustande

kommt, so möchte ich bei der Geringfügigkeit der gesetzten Läsion mich dieses Arguments nicht bedienen (um meine Reaktion mit Hilfe dieser Beweisführung als die bessere hinzustellen). Infolge der bei meiner ersten Publikation mitgeteilten Beobachtung, dass die Reaktion kutan und konjunktival nicht homolog verläuft, habe ich unseren Aktionsplan von Anfang an so gestaltet, dass beide Reaktionen nebeneinander vorgenommen würden. Wir haben so zum ersten Male beide Reaktionen am gleichen Material in Vergleich gezogen und ich freue mich, im Interesse des hochverdienten v. Pirquet, dass gerade durch unsere Untersuchungen sich gezeigt hat, dass die nachgeborene Reaktion die kutane nicht überflüssig gemacht hat. Für die praktisch klinische Verwendung glaube ich allerdings, dass die konjunktivale weitere Verbreitung finden wird, da es uns Kliniker interessiert, über das Vorhandensein aktiver Tuberkulosen Aufschluss zu bekommen, wie ich dies im Anfang meiner Ausführungen gestreift habe, und dies leistet eine Methode besser, die nicht bei der Hälfte und mehr der Gesunden, sondern nur bei 1/6 einen Ausschlag gibt, dafür aber bei den beginnenden Tuberkulosen eine starke Reaktion zeigt."

Die von anderen Autoren mit der Konjunktivalreaktion be- Kindern erhaltenen Ergebnisse sind durchaus günstig; nur Engel und Bauer und ihr Chef Schlossmann ziehen die subkutane Injektion vor; erstere, weil sie einmal! (B. kl. W. 07 Nr. 37) für eine positive Konjunktivalreaktion bei der Sektion keinen Anhalt fanden.

Über die Lokalreaktionen bei Skrofulose.

Bei Skrofulose liegt als spezielle und charakteristische Eigentümlichkeit dieser Tuberkuloseform eine besonders hohe Tuberkulinempfindlichkeit der Haut vor; von unserem Standpunkt ist es ohne wesentliche Bedeutung, ob diese Überempfindlichkeit von Tuberkelbazillengiften hervorgerufen wird, oder von Tuberkelbazillen, welche event. die mütterliche Plazenta passiert und auf den Fötus übergegangen sind. Dieser Frage hat Schlossmann kürzlich eine Studie gewidmet und sie im Sinne der Tuberkelbazillentoxine entschieden. Es erscheint diese Annahme uns nicht wahrscheinlich, da sie mit unseren an anderer Stelle berichteten experimentellen Ergebnissen nicht vereinbar ist. Vor allem ist die lange Nachwirkung der einmal auf den Fötus übergegangenen Gifte schwer verständlich.

Wie dem auch sei, die Überempfindlichkeit der Haut und des äusseren Integuments bei Skrofulose erklärt, dass hier die Lokalreaktionen als Herdreaktionen, also viel stärker, als wir es sonst gewöhnt sind, verlaufen.

Es hat nach Feststellung dieses Gesetzes kein Interesse, alle die beobachteten Einzelfälle von Reaktionen bei Skrofulose anzuführen, es genüge die Aufführung einzelner.

Pfaundler (Münch. Gesellsch. f. Kinderheilk. 14. VI. 1907) und Moro-Doganoff. Bei 4jähr. Kind 14 Tage nach Anstellung der Konjunktivalreaktion Schub von Hauttuberkuliden, ebenso Engel und Bauer l. c. (12 Tage andauernd),

in einem zweiten Fall nach 11 Tagen ein polymorpher Ausschlag, an Lichen scrophulosorum erinnernd.

Bei solchen Kindern kann nach Anstellung der kutanen Tuberkulinreaktion teils mit, teils ohne Hautmanifestationen eine Conjunctivitis phycaenulosa auftreten. Bei oberflächlicher Durchsicht der Literatur finden wir von Pfaundler, Moro-Doganoff vier solcher Fälle, von Schütz-Videky (Wien. klin. Woch. 1908, Nr. 37) 17 Fälle, ferner von Feer (Naturforschertag) nach kutaner und subkutaner Tuberkulinanwendung mitgeteilt.

Die Anschauungen über Phlyktänen und ihre Genese sind unter den Ophthalmologen bekanntlich noch sehr geteilt. Czerny rechnet sie zur exsudativen Diathese, welche sie ohne Mitwirkung der Tuberkulose hervorbringt. v. Michel hält sie für ein Ekzem des Auges.

Die mitgeteilten Befunde sprechen z. T. für die letztere Anschauung und sichern die ätiologische Rolle der Tuberkulose wenigstens für eine Reihe von Fällen, eine Anschauung, die auch Schütz und Videky teilen.

Die gleichen Erscheinungen werden auch nach Anwendung der Konjunktivalreaktion sogar häufiger, als nach der Kutanreaktion beobachtet, doch zeigen die eben mitgeteilten Befunde, dass dies Ereignis nicht speziell der Konjunktivalreaktion zur Last zu legen ist, sondern infolge der Überempfindlichkeit der Haut und des äusseren Integuments nach jeder Tuberkulinzufuhr, in welcher Form es auch sei — auch durch Autoinokulation — von einem im Körper befindlichen Herd eintreten kann. Solche Fälle sind von Eppenstein, Schiele, Terrien, Fehr, Crzellitzer mitgeteilt (s. d.).

Soweit aber auch bei Skrofulose keine speziellen Kontraindikationen vorliegen (früher durchgemachte Phlyktänen, Korneaerkrankungen als Zeichen einer speziell hier lokalisierten Überempfindlichkeit) ist die Anstellung der Konjunktivalprobe in der von uns geübten Technik bisher bei unseren Versuchen stets gefahrlos gewesen.

Bei den gemeinsam mit Brandenstein ausgeführten Untersuchungen hat sich der interessante Befund ergeben, dass bei torpider Skrofulose die Kutanreaktion, bei erethischer die Konjunktival- und Kutanreaktion positiv ausfiel.

An der Gültigkeit dieses Gesetzes im grossen und ganzen ist nach unseren Befunden nicht zu zweifeln. Die Unterscheidung von torpider und erethischer Skrofulose beruhte bisher auf rein klinischem, zuweilen sogar auf subjektivem Ermessen. Die Differenz der Reaktionsergebnisse weist darauf hin, dass ein Unterschied in dem Sinne zu bestehen scheint, dass die torpide Skrofulose sich mehr dem Typus der inaktiven, die erethische mehr dem der aktiven Tuberkulose nähert, was sich mit den klinischen Beobachtungen ebenfalls im wesentlichen deckt. In den nicht selten vorkommenden Fällen, in denen man im Zweifel ist, welchem Typus man eine Skrofuloseform zurechnen soll,

kann man aus dem Ausfall der Konjunktivalreaktion einen Anhalt entnehmen.

Es muss auf Grund dieser Befunde einmal ganz klar ausgesprochen werden, dass gar kein Zweifel jetzt mehr bestehen kann, dass es sich bei der Skrofulose um eine Manifestation einer tuberkulösen Infektion handelt. Es ist fast unbegreiflich, dass hier jetzt noch Zweifel obwalten können, aber Schlossmann hat, wie erwähnt, erst ganz neuerdings die Skrofulose auf „Tuberkulotoxine" zurückgeführt, die von der Mutter auf den Fötus übergehen und Sir Duckworth (Lancet, 7. III. 1908) hat gar ausgeführt, dass die Skrofulose irrtümlicherweise als eine latente Tuberkulose aufgefasst werde, hauptsächlich mit der Begründung, dass nicht alle Skrofulosen in aktive, Tuberkulosen übergingen!

Die Anwendung der Lokalreaktionen in der Augenheilkunde.

Die Kutanreaktion ist in der Augenheilkunde noch nicht viel zur Anwendung gekommen, obwohl ihre Anwendung gerade hier aus noch weiterhin zu besprechenden Gründen besonders empfehlenswert wäre.

Die Konjunktivalreaktion dagegen hat vielfache Anwendung gefunden: Wir haben bei der Besprechung der Schädigungen und Kontraindikationen die ziemlich zahlreichen Autoren angeführt, welche die Konjunktivalreaktion bei Augentuberkulose und Verdacht darauf empfehlen; Painblan und Brunetière erwarten von der Anwendung der Methode sogar therapeutische Erfolge, wie sie bei subkutaner Tuberkulininjektion von Ophthalmologen mehrfach beschrieben werden wird.

Aus diesen Mitteilungen geht hervor, dass die Schädigungen nach Anwendung der Konjunktivalmethode durchaus nicht in allen Fällen in Erscheinung treten, wahrscheinlich, weil häufig zwischen dem Herd in der Uvea und der Konjunktiva keine direkte Kommunikation besteht. Trotzdem sehen wir in Uveaaffektionen, besonders aber bei Verdacht auf eine Uveatuberkulose eine absolute Kontraindikation zur Anstellung der Konjunktivalreaktion in der üblichen Form.

Es liegt von vornherein sehr nahe, das Urteil von Ophthalmologen bei einer Reaktion am Auge als das massgebende anzusehen. Doch verfügen die Ophthalmologen nach dem Mitgeteilten über ein durchaus ungeeignetes Material. Der Ophthalmologe, der auf Grund einer speziellen Qualifikation ein Urteil über die Konjunktivalreaktion abgeben wollte, müsste bei genauer Beachtung der gegebenen Vorschriften an internem Material die Reaktionen anstellen. Dies ist bisher noch nicht geschehen und bestätigen die ungünstigen Erfahrungen der Ophthalmologen nur unsere Kontraindikationen.

Es wäre bedauerlich, wenn die Konjunktivalreaktion in der Augenheilkunde überhaupt keine Anwendung finden könnte. Denn die Konjunktivalreaktion hätte in der Augenheilkunde eine diagnostische Mission zu erfüllen, da die Anschauungen über die Häufigkeit der Augentuberkulose noch durchaus ungeklärt sind. Kommt doch nach Groenow (Gräfe-Sämisch, II. Aufl., Bd. 11, 1. Abt., S. 672) ein Fall von Augentuberkulose auf 4600 Augenkranke, nach Horner einer auf 4000, wobei besonders die Iristuberkulose berücksichtigt ist, nach Stephenson einer auf 1500, wobei Bindehauttuberkulosen relativ häufig sein sollen, andrerseits nach Helborn (Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 893) kommt ein Patient mit Augentuberkulose schon auf 200 Augenkranke, und der betreffende Autor glaubt, dass eventuell die Augentuberkulose noch viel häufiger ist.

Solche Differenzen erklären sich nicht durch eine Verschiedenheit des Materials. Es ist daraus auch für den Laien zu folgern, dass die Diagnose der Augentuberkulose besondere Schwierigkeiten machen muss, und dass einer Methode hier noch wichtige Aufgaben erwachsen würden.

Die Ophthalmologen rühmen der Subkutaninjektion nach, dass sie Herdreaktionen erzeugt und somit die Diagnose sichert.[1]) Wir versuchen in der internen Medizin gerade Tuberkulin-Herdreaktionen zu vermeiden, müssen es aber den Fachleuten glauben, dass im Auge leichte Herdreaktionen nicht zu Schädigungen führen. Wir haben es aber gerade bei der konjunktivalen Tuberkulineinverleibung durch vorsichtige Dosierung ganz in der Hand, nur leichte Herdreaktionen zu erzeugen. Denn da hier eine Herdreaktion direkt im Herde zu beobachten ist, fallen die Bedenken fort, die sonst in diagnostischer Beziehung gegen Reïnstillationsreaktionen an der Konjunktiva geltend gemacht werden mussten.

Von diesen Voraussetzungen hatte ich, als ich in der Berl. ophthalmologischen Gesellschaft vom 16. I. 1908 die erwähnten Kontraindikationen aufstellte, empfohlen, bei Anwendung der Konjunktivalreaktion in Fällen, die auf Augentuberkulose verdächtig sind, eine Tuberkulinlösung $\frac{1}{100000}$ zu verwenden, mit $\frac{1}{10000}$ ev. zu reïnstillieren usw. Leider haben die Ophthalmologen trotzdem 1% Lösungen angewandt; mit wie traurigen Erfolgen, ist bekannt. Erst Erlanger (Silexsche

1) cf. Brons, Klin. Monatsh. f. Augenh. 1908. Die subkutane Tuberkulininjektion verdient den Vorzug, weil sie durch eine Lokalreaktion (gemeint ist eine Herdreaktion) den tuberkulösen Charakter einer verdächtigen Augenerkrankung zweifellos macht.

Klinik) benutzte Lösungen $\frac{1}{1000}$ und erzielte diagnostisch wertvolle Resultate bei Vermeidung aller Schädigungen.

Ob man die Konjunktivalreaktion in der gewöhnlichen Form bei Konjunktivaltuberkulose anwenden darf, ist noch nicht sicher gestellt. Es empfiehlt sich hier ebenso wie bei Trachom und starkem Follikulärkatarrh jedenfalls ein vorsichtiges Vorgehen.

Die Verwendung der Reaktion in der Gynäkologie, Urologie, Chirurgie.

Es wird im allgemeinen behauptet, dass tuberkulöse, spezifisch gynäkologische Krankheiten relativ selten sind. Tuberkulose anderer Körperteile als Nebenbefund findet sich in gleicher Zahl, wie auch sonst, sogar noch häufiger, weil die Mehrzahl der gynäkologischen Tuberkulosen sekundäre Lokalisationen darstellt. Doch erheischt dies Vorkommen von Tuberkulose bei Frauenkrankheiten hier keine besondere Besprechung.

Die Ansicht von der Seltenheit gynäkologischer Tuberkulose scheint jedoch irrig zu sein. So hat Landau in der Berliner medizinischen Gesellschaft (8. Mai 1907) darauf hingewiesen, dass in zirka 13 % der operativ gewonnenen Präparate sich Tuberkulose, oft allerdings in larvierter Form findet; in Greifswald, Univ. Klinik, wird sie in 24,6 % der Fälle von eiterigen Erkrankungen gefunden, cf. Martin Berl. klin. Woch. 1908. Nr. 3.

In einer ausführlichen Monographie hat vor kurzem Birnbaum die Bedeutung der subkutanen Tuberkulininjektionen behandelt; seine Ausführungen würden auch für die Anwendung der Lokalreaktionen in der Gynäkologie sinngemässe Anwendung finden können. Doch besteht bei der Anwendung in der Gynäkologie ebenso wie in der Urologie bei der Konjunktival und ebenso bei der Subkutanmethode die Schwierigkeit, die positive Reaktion gerade auf das in Frage stehende Gebiet zu beziehen. Etwaige Misserfolge fallen nicht der Methode an sich zur Last, sondern der falschen Auslegung der Resultate. Nur so viel steht fest, dass selbst hier die Konjunktivalmethode der Subkutanmethode in gewisser Beziehung überlegen ist (vergl. auch Hörrmann M. med. Woch. 1908. Nr. 26).

Birnbaum rühmt der Subkutanmethode die Erzeugung von klinisch sich manifestierenden Lokalreaktionen nach (peritoneale Erscheinungen, Schmerzen etc.) Martin fand solche Erscheinungen nicht, Pankow, Zentr. f. Gyn. 1907, Nr. 42, nur vereinzelt. Wenn dem Gynäkologen Herdreaktionen erwünscht sein sollten, so würden sie sich durch Einbringen von Tuberkulin oder Tuberkulinsalbe in den Uterus wohl leicht erzeugen lassen.

Alle Tuberkulinreaktion sind nur in der Gynäkologie und Urologie Hilfsmittel der Diagnose, da sie eine topische Diagnose nicht zulassen.

Werden diese Voraussetzungen in Rücksicht gezogen, so kommt der Konjunktivalreaktion in der Urologie eine grosse Bedeutung zu und zwar besonders dem negativen Ausfall. Nach Necker und Paschlis Wien. klin. Woch. 1908, Nr. 10, reagierten von 15 auf Urogenitaltuberkulose Suspekten 6 positiv, 9 negativ. Die 9 negativen Fälle erwiesen sie im Tierversuch als frei von Tuberkelbazillen, die 6 positiven als Urogenitaltuberkulosen.

Bei der Schwierigkeit der Diagnose der Urogenitaltuberkulosen beruht der Wert der Konjunktivalreaktion in der Aufklärung in Fällen, in denen vor Abschluss des Tierversuchs zur Operation geschritten werden muss und in der Aufdeckung und Auslese der suspekten Fälle, in denen durch eine positive Konjunktivalreaktion die Veranlassung gegeben wird, alle andern zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden in Anwendung zu bringen (bes. bei Pyurien und therapeutisch resistenten Zystitiden). Ich verfüge über einen Fall von langjähriger Cystitis, bei der dringender Verdacht auf Tuberkulose bestand und die negative Kutan- und Konjunktivalreaktion durch das Ergebnis dreier Tierversuche Bestätigung gefunden.

In der Berl. Univ.-Frauenklinik haben Bumm und Martin Versuche über die Wirkung der Einleitung der künstlichen Frühgeburt auf den Verlauf der Tuberkulose angestellt. Sie bestätigen die alten Erfahrungen, dass Schwangerschaft und Laktation eine Progredienz der Tuberkulose herbeiführt. Von vitalen Indikationen (Lungenödem) abgesehen, raten sie, nicht über den 7. Schwangerschaftsmonat hinaus die künstliche Frühgeburt einzuleiten. Sie verbinden mit der künstlichen Frühgeburt häufig die Sterilisierung, um die auf diesen Eingriff folgende Umstimmung des Organismus (Stoffwechselveränderung im Sinne der Gewichtszunahme) im Kampfe gegen die Tuberkulose zu benutzen.

Bemerkenswert ist nun der Befund, dass bei Graviden, bei denen infolge des sehr ungünstigen Zustandes die Konjunktivalreaktion fehlte, dieselbe später auftrat, wenn durch die Vornahme der Operation der Zustand ein günstigerer geworden war. Es ist dies die erste Bestätigung der von uns behaupteten prognostischen Bedeutung der Reaktion von autoritativer Stelle, dem darum seine besondere Wichtigkeit zukommt, weil es hier möglich ist, gewissermassen experimentell eine Umstimmung des Körpers vorzunehmen, was man sonst therapeutisch versucht, aber nicht immer erzielt.

cf. Bumm. Demonstr. im Ver. f. inn. Med. Berlin 24. II. 1908, Zentr. f. Gyn. 1908, Heft 3 S. 76. Zeitschr. f. Geburtsh. Bd. 61 S. 428.

Martin Berl. kl. W. 1908 Nr. 3, Nr. 4 S. 172, s. ferner Birnbaum. Das Kochsche Tuberkulin in der Gynäkologie Berlin. Springer 1907.

Die Anwendung der Lokalreaktionen in der Laryngologie.

Die Reaktionen sind in der Laryngologie bisher nur wenig angewandt worden, wie Rosenberg, Berl. klin. Woch. 1908, Nr. 4, welcher unter den Laryngologen die grössten Erfahrungen mit der Konjunktivalreaktion hat, ausführte. Nach ihm hat sie in der Laryngologie nur beschränkten Wert, weil es mit den bisherigen Hilfsmitteln in den allermeisten Fällen möglich ist, eine Diagnose auf eine tuberkulöse Erkrankung der oberen Luftwege zu stellen. Ich möchte dieser Anschauung widersprechen. Es mögen ja Spezialisten in der Mehrzahl der Fälle eine Diagnose zu stellen vermögen, obwohl mir auch von solchen — nicht gerade von den schlechtesten — Fälle überwiesen worden sind, in denen dem Laryngologen die Diagnose nicht sicher erschien. Der Landarzt aber, der notgedrungen nebenbei auch laryngologische Fälle behandeln muss, würde in jedem Falle für eine diagnostische Unterstützung sehr dankbar sein.

Richtig natürlich ist, dass die Konjunktivalreaktion in der Laryngologie keine Lokalisierungsdiagnose ermöglicht und dass z. B. eine Lungenphthise nebenbei an syphilitischer Kehlkopferkrankung leiden kann. So hat hier in der Laryngologie die subkutane Injektion den Vorzug, dass sie eine lokale Reaktion an der kranken Stelle erzeugt, welche dann mit fast absoluter Sicherheit die Diagnose sichert. B. Fraenkel, Berl. klin. Woch. 1908, S. 672, hält diese Lokalreaktion für einen grossen Vorzug, nur gegenüber gewissen Formen von Larynx-Tuberkulose empfiehlt er wegen der zu erwartenden Schwellungen eine gewisse Vorsicht; in solchen Fällen kann die Gefahr einer Tracheotomie näher rücken.

Wie sich aus den im Kapitel „Dermatologie“ niedergelegten Grundsätzen ergibt, ist es ausserordentlich leicht, dosierte gefahrlose Lokalreaktionen auf der Haut zu erzeugen. Durch Beschickung der verdächtigen Kehlkopfstellen mit Tuberkulin (durch Einwirkenlassen von mit Tuberkulin befeuchteten Wattebäuschen), würde sich ebenfalls im Larynx eine dosierte Lokalreaktion erzeugen lassen. Ein mir befreundeter Laryngologe konnte sich nicht entschliessen, wegen der Gefahr des Glottisödems diese lokale Reaktion diagnostisch anzuwenden. Da aber für diese Form der Diagnostik keine grössere Gefahr besteht, als bei subkutaner Injektion, so möchte ich den Vorschlag hiermit wiederholen. Die Reaktion lässt sich durch Anwendung

langsam steigender Konzentrationen vollkommen beherrschen; man beginne event. mit 1%igen Tuberkulinlösungen.

Mit der Konjunktivalreaktion hat Rosenberg in 4 Fällen günstige positive Resultate erzielt; bei prognostisch ungünstigen Fällen sind selbst bei minimalen Lungenveränderungen die Lokalreaktionen (kutane und konjunktivale) negativ, wie mir ein Fall, dessen Verlauf ich verfolgen konnte, mit besonderer Deutlichkeit zeigte. Von Interesse ist, dass ein Laryngologe (G. Ritter) bei dem betreffenden Fall, dessen Ätiologie anfangs unklar war, auf Grund des Kehlkopfbefundes ebenfalls eine schlechte Prognose stellte und die Operation ablehnte, obwohl der Kehlkopf anfangs die einzige Lokalisation der Tuberkulose darzubieten schien. Und tatsächlich verlief der Fall sehr ungünstig. Unter Abnahme des Körpergewichts entwickelte sich sehr bald eine ausgedehnte seröse Pleuritis unter starker Störung des Allgemeinbefindens. Der Patient ist z. Z. moribund.

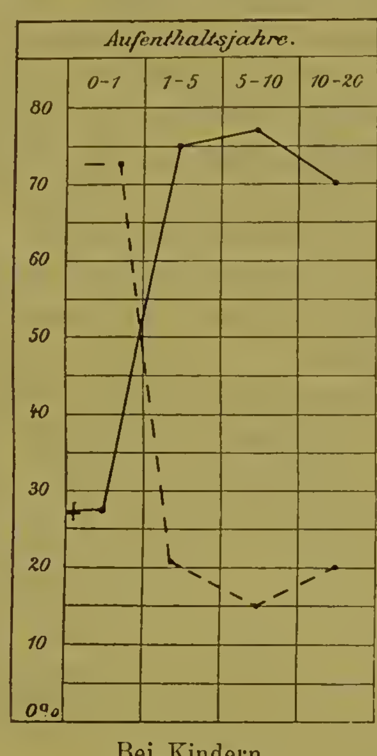
Grabower erwartete von der konjunktivalen Reaktion eine Lokalreaktion im Kehlkopf und „sah sich leider in dieser Hoffnung getäuscht.“ Es seien einige seiner weiteren Ausführungen ohne Kommentar angeführt, „eine 4%ige Tuberkulininstillation wirkt nicht mehr als antibakterielles Spezifikum, sondern als traumatische Läsion auf die Konjunktivalgefässe.“

Die Verwendung der Lokalreaktionen für die Psychiatrie.

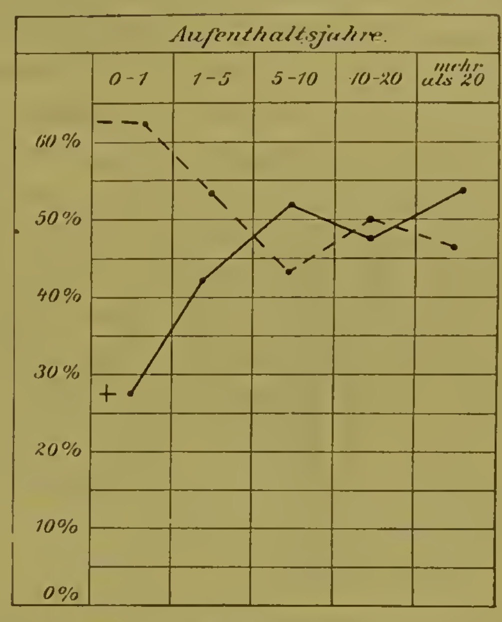
Auch in der Psychiatrie haben die Reaktionen, besonders in Frankreich eine grosse Verbreitung gefunden, und es haben sich eine Reihe interessanter Ergebnisse gezeigt. Alles was von den früher ausgeführten klinischen Beobachtungen nicht abweicht, und darum kein spezielles Interesse bietet, übergehen wir hier.

Lépine und Charpenel kommen zu dem Schluss, dass bei der Dementia praecox durch die Lokalreaktionen das Vorhandensein von Tuberkulose in gleicher Menge sich ergibt, wie es frühere Untersucher, die mit anderen Methoden arbeiteten, behauptet haben. Raviart begrüsst diese neuen diagnostischen Mittel in der Psychiatrie, weil sie die Diagnose der Tuberkulose, welche bei Geisteskranken sehr schwierig ist, erleichtern, und weil es sich ergibt, dass die Tuberkulose in der Ätiologie gewisser Geisteskrankheiten eine Rolle spielt. Des weiteren sind noch seine Beobachtungen anzuführen, dass sowohl bei Kindern, wie bei Erwachsenen die Zahl der Tuberkulosefälle mit der Dauer des Aufenthaltes in der Irrenanstalt zunimmt. Bei Kindern fällt diese Steigerung mit der auch sonst in den betreffenden Altersklassen beobachteten zusammen, bei Erwachsenen dagegen ist sie ausserordentlich auffällig. Bei Dementia hat

Raviart in 74%, bei Idioten in 64% und bei Dementia praecox in 60% positive Konjunktivalreaktion gefunden. Diese Zahlen sind darum bemerkenswert, weil von 623 irren Erwachsenen nur 43%



Bei Kindern.



Bei Erwachsenen.

Zunahme der Tuberkulose bei Aufenthalt in einer Irrenanstalt nach Raviart.

——————— Positive Konjunktival-Reaktion in %.
— — — — — — Negative Konjunktival-Reaktion in %.

Konjunktivalreaktion gezeigt haben (von 66 geisteskranken Kindern hatten 64% reagiert, von 38 idiotischen Kindern 28, also ungefähr im gleichen Verhältnis).

Spezielle Beobachtungen über die Lokalreaktionen.

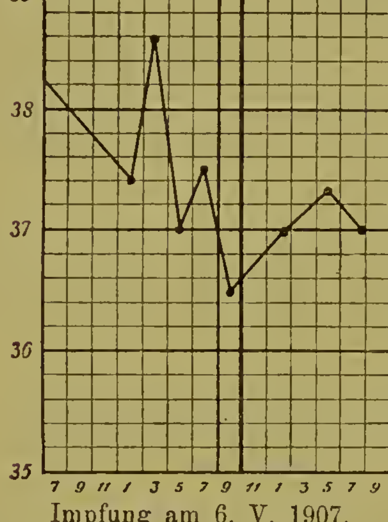
Allgemeinreaktionen bei den Lokal(Konjunktival-)reaktionen und Einzelbeobachtungen.

Der Vorzug der Lokalreaktionen vor der subkutanen Injektion besteht darin, dass sie als Reaktion im Gesunden keine Herdreaktion und weiterhin keine Allgemeinreaktion erzeugen. Es ist dies aber nur mit einer gewissen Einschränkung richtig.

Schon in meiner ersten Mitteilung konnte ich darauf hinweisen, dass auch nach der lokalen Tuberkulinanwendung Allgemeinreaktionen vorkommen können; doch sind sie selten und meist so **unbedeutend**, dass sie nur bei besonders darauf gerichteter Aufmerksamkeit bei

2stündigen Messungen beobachtet werden. v. Pirquet hatte sie z. B. übersehen.

Ich füge hier die am 6. Mai 1907 aufgenommene Kurve einer Allgemeinreaktion bei, welche diese besonders deutlich zeigt, da es sich um einen sonst dauernd fieberfreien Patienten handelt. Die Allgemeinreaktion kann bei Tuberkulösen sogar bei fehlender Lokalreaktion auftreten, ja hier sogar mit besonderer Vorliebe. R. Dufour bestätigte diese Anschauung durch Anführung einiger Fälle, ebenso Schenk (D. m. W. 08. Nr. 2, Präparat-Test Höchst). Bei Phthisikern, um die es sich bei negativer Lokalreaktion oft handelt, ist der Beweis einer Allgemeinreaktion infolge des bestehenden Fiebers allerdings meist schwer zu führen.



Impfung am 6. V. 1907.
Konjunktivale Reaktion +.
Kutane Reaktion minimal.
Allgemeinerscheinungen nach Konjunktivalreakt on +.

Diese Allgemeinreaktion nach lokaler Tuberkulineinverleibung ist aber selten und meist so geringfügig, dass ihr eine praktische Bedeutung nicht zukommt. Wir haben darum die notwendigen zweistündigen Temperaturmessungen nicht dauernd durchgeführt, sonst würden wir über eine grössere Anzahl derartiger Allgemeinreaktionen nach konjunktivaler Instillation von Tuberkulin verfügen.

Aber nicht nur nach konjunktivaler, auch nach kutaner Tuberkulinimpfung sind Allgemeinreaktionen beobachtet worden, Lemaire fand bei einem fieberfreien Patienten im Anschluss an eine Kutanreaktion 39,5°, dieselbe Temperatur, die der Patient 14 Tage vorher bei einer Subkutaninjektion aufgewiesen hatte. Auch Burnet u. a. haben über Allgemeinreaktionen nach Kutanimpfung berichtet.

Aus dieser, wenn auch schwachen, Allgemeinreaktion geht hervor, dass auch bei den Lokalreaktionen ein Teil des lokal einverleibten Tuberkulins zur Resorption und damit in den allgemeinen Kreislauf gelangt. Es ist von Interesse, dass dies auch geschieht, wenn an der lokalen Einverleibungsstelle keine Reaktion entsteht, die vielleicht gerade wegen dieser Resorption ausbleibt[1]) (s. Abschn. Vergleich der beiden Reaktionsformen).

[1]) Dass so geringe Mengen resorbierten Tuberkulins genügen können, wird verständlich, wenn man die spätere Mitteilung von Hamburger (Wien. klin. Woch. 1908) in Betracht zieht, der nach kutaner Injektion von 0,00001 gr Auftreten von Fieber beobachtete.

Es lässt sich noch auf andere Weise feststellen, dass bei jeder Lokalreaktion eine gewisse Menge Tuberkulin zur Resorption kommt. Stellt man am Arm peripher von einem Lupusherd — einem sehr feinen Reagens auf Tuberkulin — Kutanreaktionen oder eine Tuberkulinsalbenreaktion an, so gerät der periphere Saum der lupösen Stelle in Reaktion, als ein Zeichen dafür, dass von der Lokalreaktion Tuberkulin zur Resorption gekommen und in den Bereich des lupösen Herdes gelangend eine Herdreaktion erzeugt hat (cf. auch Phlyktänen nach Kutanreaktionen im Abschnitt über Kinderheilkunde).

Anhangsweise seien einige Einzelbeobachtungen angeführt. Es wären hier die Beobachtungen über positive Konjunktivalreaktionen bei Typhus und Gelenkrheumatismus zu erwähnen, doch ist dies Thema bei dem Kapitel „Spezifizität der Tuberkulinreaktionen“ abgehandelt.

Bei miliarer Tuberkulose sind häufig beide Reaktionen, also auch die Kutanreaktion, negativ. Doch ist bei Miliartuberkulose wie auch bei miliarer Aussaat auf die Meningen das Verhalten nicht ganz konstant; (eigene Befunde, ferner Bing). Bei Miliartuberkulose von Kindern scheint u. a. die Reaktionsfähigkeit länger (fast bis zum Tode!) anzudauern als bei Erwachsenen. So reagierten nach Pirquet 10—20 Tage vor dem Tode an Miliartuberkulose von 9 Kindern noch 9 kutan positiv, 10—0 Tage vor dem Tode an Miliartuberkulose von 26 noch 13 positiv.

Die Abnahme der Reaktionsfähigkeit lässt sich auch in quantitativer Beziehung verfolgen.

Neuerdings hat v. Pirquet mitgeteilt, dass bei der Maserner-krankung ein plötzlicher Verlust der kutanen Reaktionsfähigkeit für durchschnittlich eine Woche zu beobachten sei, der so konstant auftritt, dass aus der Änderung der Kutanreaktion die Diagnose auf Masern gestellt werden könne. Die Ursache dieses plötzlichen Reaktionsverlustes — wenn er sich konstant bestätigen sollte — ist völlig dunkel. v. Pirquet nimmt an, dass vielleicht zwischen dem Verlust der Reaktionsfähigkeit und der Empfänglichkeit für Tuberkuloseinfektion, die Masernkindern eigen ist, ein Zusammenhang besteht.

Wenn Masernkinder die Reaktionsfähigkeit verlieren, müssen sie vorher kutan reagiert haben, beherbergen sie doch also einen inaktiven Herd. Es wäre möglich, anzunehmen, dass ein inaktiver Herd infolge des Erlöschens der Reaktionsfähigkeit aufgeflammt und progredient geworden sei. Die erlöschende Reaktion würde dann nicht die Infektion begünstigen, sondern das Progredientwerden vorhandener Infektionen.

Es steht mit diesen Ausführungen in Übereinstimmung, dass im Anschluss an Masern relativ häufig ein Lupus vulgaris disseminatus, eine auf hämatogenem Wege erfolgende miliare Aussaat von Tuberkelbazillen beobachtet wird (im Gegen-

satz zu der sonst wohl fast ausschliesslichen Kontaktinfektion beim Lupus vulgaris).

Doch liegen auch bei Masern die Verhältnisse nicht immer gleich, was daraus hervorgeht, dass auch bei Masern statt der Lupuseruption bei miliarer Aussaat ein gutartiger Schub von Tuberkuliden (wenn auch seltener) einsetzen kann (Comby, Haushalter, Hudelo, Herrenschmidt). Jedenfalls bedeuten diese Befunde eine nachträgliche Bestätigung unserer Anschauung, dass das Verschwinden einer vorhanden gewesenen Reaktion prognostisch nicht günstig sei.

Umgekehrt haben Heim und John eine Verstärkung, ja ein Wiederaufflammen einer Kutanreaktion beim Ausbruch des Scharlachexanthems gesehen.

Leber und Steinharter verwandten zur Erzielung der Kutanreaktionen entfettetes Tuberkulin, Ditthorn und Schultz Eisenfällungstuberkulin; sie glaubten hiermit besondere Vorteile zu erzielen, doch liegen weitere Mitteilungen und Bestätigungen noch nicht vor.

Die differenzierenden kutanen Reaktionen zur Feststellung humaner und boviner Tuberkulose.

Schon in den Diskussion zu der ersten Mitteilung Pirquets in der Berl. med. Ges. (15. Mai 1907) habe ich Befunde mitgeteilt, aus denen hervorgeht, dass mit verschiedenen Tuberkulinen quantitativ differente Reaktionen erhalten werden. Die Frage hat in Detre (Bud. Kgl. med. Ges. 9. Nov. 1907) und in Kentzler Bearbeiter gefunden, welche auf diese Weise humane und bovine Tuberkulose differenzieren wollten.

Die Ergebnisse Kentzlers waren in der ersten Auflage zahlenmässig mitgeteilt worden.

Bei der Verwandtschaft der verschiedenen Tuberkelbazillenarten und der Tuberkuline (s. theoret. Teil), muss man von vornherein eine Gruppenreaktion erwarten, **man wird daher allen Wert auf die Beobachtung quantitativer Reaktionsverhältnisse legen müssen.**

Die Kutanreaktionen sind der Tuberkulinkonzentration proportional, wenn bei der Umstellung der Reaktionen die gleichen Resorptionsbedingungen vorliegen, d. h. die Bohrung gleich tief geht, das Tuberkulin gleichlange Zeit einwirkt, die gleiche Hautpartie zur Anstellung der Reaktionen benutzt wird etc. Man wird daher quantitative Differenzen mit einer gewissen Vorsicht bewerten, darüber hinaus sind aber die Einwände von Schulz-Vidéky, Wien. klin. Woch. Nr. 37, nicht zutreffend.

Die obige Forderung hat Kentzler absolut vernachlässigt. Wäre seine Versuchsanordnung eine richtige gewesen, so hätten die Filtrate humaner und boviner Tuberkulinbazillen zusammen mindestens ebensoviel Reaktionen geben müssen, als das Kochsche Alttuberkulin allein, das ja auch aus menschlichen Tuberkelbazillen

hergestellt ist. Bei Detre geben die Filtrate umgekehrt sogar mehr und stärkere Reaktionen als Tuberkulin.

Es hat also Kentzler zu seinen Versuchen ein zu schwaches Tuberkulin verwandt.

Für diese Auffassung sprechen auch unsere Versuche mit filtriertem Tuberkulin. Filtrierte ich unser Tuberkulin durch Berkefeldkerzen, se schwächte sich die Tuberkulinwirkung deutlich ab; es traten die Kutanreaktionen spärlicher auf, d. h. sie fehlten bei Individuen, die mit demselben, aber nicht filtrierten, Tuberkulin reagiert hatten, und die positiven Reaktionen waren quantitativ viel geringer. Denselben Befund erhoben wir (gemeinsam mit Stadelmann) bei subkutaner Tuberkulininjektion.

Die Tuberkulinreaktion ist keine fermentative, sondern eine **quantitative** und darum ist es bei der Kutan- und Konjunktivalreaktion notwendig, die Konzentration empirisch einzustellen, dass man **aus der Reaktion den grössten Gewinn zieht.**

Detre unterscheidet neuerdings die dominante und die konkomitierende Papel, d. h. die quantitativ stärkere ist die dominierende, die schwächere die „Familien“-Reaktion auf verwandte Tuberkuline.

Bei der Trennung der bovinen von der humanen Tuberkulose wird man diese quantitativen Verhältnisse in Rechnung ziehen müssen. Würde ein Kranker auf wirksames

Tuberkulin aus Rindertuberkelbazillen:	dagegen auf Tuberkulin aus Menschentuberkelbazillen:
Verdünnung 1 : 10 + + +	Verdünnung 1 : 10 + +
„ 1 : 100 + +	„ 1 : 100 +
„ 1 : 1000 +	„ 1 : 1000 —

reagieren, so würde man berechtigt sein, einen Schluss auf die bovine Natur der Krankheitserreger zu ziehen.

Es ist noch zweifelhaft, ob eine Differentialdiagnose bei der grossen Übereinstimmung der Wirkung der beiden Tuberkuline — das Calmettesche Tuberkulin-Testpräparat wird bekanntlich aus Rindertuberkelbazillen hergestellt — möglich ist. Kentzlers Versuche waren resultatlos, doch kann dies an seinen technischen Fehlern liegen. Wenn aber überhaupt, so sicher nicht durch qualitative Reaktionen, sondern nur durch quantitative Differenzen.

Detre gibt nun allerdings an, dass die Differenzen zwischen dominanten und konkomitierendem Tuberkulin ganz kolossale sind,

dass z. B. das dominante Filtrat in 100—1000 fach geringerer Dosis eine Stichreaktion zu erzeugen vermag.

Desgleichen glaubt er, aktive und inaktive Tuberkulose dadurch unterscheiden zu können, dass aktive Tuberkulose auf Filtratgifte sehr empfindlich, inaktive unempfindlich ist. Eine Bestätigung dieser Befunde bleibt jedoch abzuwarten.

Es fand Detre bei chirurgischer Tuberkulose eine starke Bovinreaktionskomponente. Heim und John (W. kl. W. 08. Nr. 8) unter 35 Fällen von Knochentuberkulose in 72 % stärkere Reaktion auf bovines, als auf humanes Tuberkulin, bei 18 Kranken mit Lungentuberkulose dagegen niemals dieses Verhalten, bei 18 Drüsentuberkulosen

8 mal bovine }
3 „ humane } Reaktion

auch Detre in mehreren Fällen von interner Tuberkulose eine prädominante Bovinreaktion. Koch hält bekanntlich die beiden Bakterien für different, und erkennt wie Löffler (D. m. W. 07. Nr. 12/13) dem Typus bovinus nur eine geringe Rolle für die Genese der menschlichen Tuberkulose zu.

Die Basis des Differenzierungsversuches sind die von Kossel, Weber, Heuss u. a. festgelegten Differenzen zwischen humanen und bovinen Tuberkelbazillen (in morphologischer und biologischer Beziehung) basierend vor allem in Virulenzunterschieden für Kaninchen und Rind. So war es 1907 schon in 20 Fällen, vor allem bei Darmtukerkulose von Kindern, gelungen (Weber, s. Kolle, Wassermanns Handbuch, Die Tuberkulose des Menschen), sie ätiologisch auf Rindertuberkelbazillen zurückzuführen. Gelingt das gleiche mit dem Detreschen Verfahren, so ist die Feststellung eine viel einfachere und gestattet Aufschlüsse, denen wohl auch ein prophylaktische Bedeutung zukommt.

Neuerdings (Int. Tub.-Kongr. 08.) berichtet Detre, dass er in $^1/_2$—$^1/_3$ der Fälle bei viszeraler und chirurgischer Tuberkulose bovine Reaktion (dominante Papel mit Bovotuberkulinfiltrat gefunden hat, bei Lungentuberkulose in 10 %. Es steht dieser Befund, wenn die aus ihm gezogenen Schlussfolgerungen zutreffen, in absolutem Gegensatz zu den letzten Ausführungen von Robert Koch (ebenda), nach denen bisher in keinem Fall von Lungentuberkulose einwandfrei Rindertuberkelbazillen nachgewiesen worden sind.

Abgesehen hiervon halten wir die von Detre an seine Befunde geknüpften therapeutischen Erwartungen über Anwendung von Begleitfiltraten nicht für begründet (cf. theor. Teil).

Die Verwendung der Reaktionen in der Tierheilkunde und die Ergebnisse der Reaktionen bei Tieren.

Auch bei den Tieren ist die Reaktion vielfach angestellt worden, doch sind die Ergebnisse noch viel weniger gesichert, wie beim Menschen. Kurze Zeit nach meiner Mitteilung über die konjunktivale Reaktion hatte Vallée (Ac. des sciences 17. 6. 07) mit 10% Tuberkulin positive Erfolge mit der Konjunktival- und Kutanreaktion bei tuberkulösen Rindern und Ziegen, bei denen die Infektion auf natürlichem Wege zustande gekommen war. Die Resultate von Vallée wurden durch Moussu bestätigt. An die Untersuchungen von Vallée schliesst sich eine ausgedehnte Polemik seitens Arloing an. Er untersuchte Rinder, Ziegen, Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen, die auf subkutane Tuberkulinreaktion reagiert hatten. Er konnte bei diesen eine spezifische Kutanreaktion nicht feststellen und erhielt keine anderen Resultate, als er andere Tuberkulinsorten probierte. Vallée erwiderte, dass Arloing in 12 von 19 Fällen andere Tierspezies als er verwendet hätte, und dass die Reaktion nur bei natürlich infizierten, nicht bei experimentell tuberkulisierten Tieren positiv ausfiele.

Mit dieser Entgegnung ist die Frage natürlich nicht entschieden, da es keinen Grund dafür gibt, warum bei experimentell tuberkulisierten Tieren die Reaktion anders ausfallen soll, als bei natürlicher Infektion. Mehr Bedeutung hat sein Hinweis auf eine technische Differenz der Versuchsanordnung: Arloing impfte sehr oberflächlich, während Vallée Wert darauf legte, dass eine leichte Blutunterlaufung zustande kam.

Lignières wieder hat die Kutan- und Konjunktivalreaktion bei 200 tuberkulösen Rindern nie versagt; sie dagegen bei gesunden Tieren stets vermisst. Die Konjunktivalreaktion ist die empfindlichere. (Sem. méd. 1907. Nr. 40. S. 585.)

Auch die anderen in der Literatur sich findenden Mitteilungen sind widersprechend. Levy (Ver. f. i. M., Berlin, 16. Dez. 07) hat bei tuberkulösen **Hunden** keine Konjunktivalreaktion bekommen, Arloing hat bei vier Hunden (Soc. d. Biol. 23. 11. 07) die experimentell tuberkulisiert waren, nur in einem Fall eine leichte Reaktion erhalten, ebenso bei vier Kälbern nur in einem Fall. Es handelte sich jedoch um Fütterungsversuche, und in der Mehrzahl waren makroskopische tuberkulöse Veränderungen bei der Sektion nicht nachweisbar. Ein Ansteigen der Temperatur nach subkutaner Tuberkulininjektion kann für unsere Zwecke nicht als ein genügender Beweis

bestehender tuberkulöser Infektion angesehen werden (s. Kapitel Subkutanreaktion).

Nobécourt und Mantoux haben bei **Kaninchen** bei leichter Tuberkuloseinfektion positiven Ausfall der Konjunktivalprobe, negativen bei schweren Fällen nach intravenöser Infektion und nach Einverleibung von Tuberkelbazillen in den Magen gesehen. Kutan haben sie bei Kaninchen nie Reaktion beobachtet, während Lignières wieder bei Kaninchen von positiven Kutanreaktionen berichtet, nach Lüdke (Zentralbl. f. innere Med. 1908, Nr. 28) reagierten tuberkulös gemachte Tiere nur vereinzelt konjunktival.

In einer sehr exakten Arbeit berichtet Wildbolz aus der Jadassohnschen Klinik in Bern über Befunde mit den Reaktionen an Kaninchen (Berl. kl. W. 08. Nr. 11). Bei gesunden Tieren wurde nie eine Reaktion erhalten, bei Tieren, die mit Tuberkel- oder Perlsuchtbazillen von den Harnwegen aus infiziert waren, 6—8 Wochen nach der Infektion konstant in allen 13 Fällen.

Die Konjunktivalreaktion war bei den Tieren immer flüchtiger als die Kutanreaktion, da sie schon nach 8—10 Stunden ihr Maximum erreicht hatte und nach 48 Stunden fast verschwunden war. Die Kutanreaktion zeigte ihr Maximum am 2. bis 3. Tage und hielt 4 bis 5 Tage an.

Kompliziert liegen die Verhältnisse ebenfalls bei **Meerschweinchen.** Joannovics und Kapsammer konnten mit kutaner und konjunktivaler Reaktion in einer grossen Zahl von Versuchen bei Meerschweinchen nicht den Nachweis einer bestehenden tuberkulösen Erkrankung erbringen. Von 40 beobachteten Tieren zeigten nur zwei eine leichte Reaktion. Slatinéanu hat bei tuberkulösen Meerschweinchen sehr deutliche Reaktion erhalten. Bournet scheint bei Meerschweinchen wieder positive Resultate gehabt zu haben. Levy und ich haben beim Meerchweinchen selbst mit 10% ja mit Volltuberkulin wieder negative Resultate erhalten[1]). F. Klemperer dagegen deutlich positive (Ver. f. innere Medizin 6. I. 1908) und dieser zeigte mir in einem Fall an einem vor zirka acht Tagen mit Sputum infizierten Meerschweinchen eine deutliche, wenn auch nicht sehr intensive Reaktion. In einigen anderen Fällen dagegen, die auch von ihm selbst geimpft waren, fiel die Reaktion negativ aus. Nach Klemperers Beobachtungen müssen seit der Infektion mindestens drei Tage vergangen sein, damit die Reaktion positiv ausfällt. Von welchem Zeitpunkt an sie eventuell wieder verschwindet, hat er nicht mitgeteilt.

[1]) Ebenso Dufour (Sem. méd. 1907. p. 252).

[2]) S. Levi, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 5.

[3]) Max Wolff, Berl. klin. Wochenschr. 1908.

Bei Rindern beobachtete ich teils gut entwickelte Kutan- und Stichreaktionen, teils ein absolutes Fehlen. Eine Verwertung von Kutanreaktionen bei Rindern erscheint zurzeit völlig ausgeschlossen. Die Inkonstanz der Befunde scheint darauf zu beruhen, dass die Vaskularisation der tierischen Haut eine viel geringere ist als beim Menschen.

Nach dem bisher vorliegenden Material scheint beim Meerschweinchen die Reaktion schwankend und oft eine Schnellreaktion (d. s.) zu sein. Sollte es sich aber bestätigen, dass beim Meerschweinchen in den ersten Stadien konstant eine Reaktion zu beobachten ist, so würde dies beweisen — was auch aus anderen Beobachtungen bekannt ist —, dass auch den Meerschweinchen eine gewisse, wenn auch nicht sehr hochgradige Reaktionsfähigkeit und damit Resistenz gegen Tuberkuloseinfektion zukommt, wie auch schon daraus hervorgeht, dass je nach der Virulenz der Infektion die Dauer bis zum Tode des Tieres zwischen sechs Wochen und neun Monaten schwanken kann.

Die Inkonstanz der Beobachtungen über das Auftreten der Reaktionen bei Tieren ist bedauerlich, da hierdurch die praktische Verwendung der lokalen Reaktionen in der Tierheilkunde beeinträchtigt wird, doch wird es sich sicher auch bei Tieren erreichen lassen, zu einheitlichen, auf biologischen Gesetzen beruhenden Befunden zu kommen. Es ist von vornherein sehr wohl möglich, dass Tiere, die eine überaus grosse Empfindlichkeit gegen die Infektion zeigen, wie Meerschweinchen, andere Reaktionsverhältnisse darbieten, wie der Mensch. Sehr unwahrscheinlich dagegen ist es, dass Tiere, die in ihrer Empfindlichkeit gegen Tuberkulose dem Menschen näher stehen, wie Hund und Rind, keine Reaktion aufweisen sollten.

Von den menschlichen Beobachtungen wissen wir, wie kompliziert sich der Reaktionsablauf gestalten kann. Vom Menschen, bei dem jetzt absolut gesicherte Ergebnisse vorliegen, müssen wir für die Tiere lernen. Die gleich zu erwähnenden Tierversuche von Calmette[1]) und Breton, Petit neben unseren Befunden an Menschen

[1]) Durch Einverleibung von Tuberkulin ins Peritoneum wird der opsonische Index gegenüber der Norm vergrössert oder herabgesetzt, je nachdem man kleine Mengen oder grosse Mengen von Tuberkulin einverleibt (normaler Index 0,07) nach 1 mg Tuberkulin 0,38—0,52, die mit grossen Dosen behandelten (10—50 mg) 0,05—0,03). Die weiteren Untersuchungen zeigen, dass man bei Kaninchen nach Tuberkulininjektion in die Vene nach 16 Stunden eine deutliche Konjunktivalreaktion erhält, wenn man kleine Mengen (2—10 mg) injiziert hatte, keine Reaktion dagegen, wenn man grosse Mengen (100—200 mg) Tuberkulin einverleibt hatte. Infiziert man Kaninchen mit lebenden Tuberkelbazillen, so findet sich vom dritten Tage nach der Infektion an eine Konjunktivalreaktion, die in den nächsten Tagen noch zunimmt und nach 15—18 Tagen wieder verschwindet, gleichzeitig mit dem

lehren, wie berechtigt unsere Schlussfolgerung aus der scheinbaren Inkonstanz der Reaktion beim Menschen ist und erklären die differenten Angaben der Autoren.

Bei der grossen Bedeutung der Frage, ob die Konjunktival- und Kutanreaktion in der Veterinärmedizin Anwendung finden kann, habe ich im Auftrag und mit Unterstützung des preussischen Landwirtschaftsministeriums an Rindern Untersuchungen angestellt, über die anderwärts ausführlich berichtet werden soll.

Die Resultate waren anfangs schwankende, was auf die verwendeten Präparate zurückgeführt wurde. Wie sich später herausstellte mit Recht. Die mit starken Präparaten, 6 Tropfen einer 6—10% Trockentuberkulinlösung und Bovotuberkulol Merck, solutio I vorgenommenen Versuche ergaben ein sehr günstiges Resultat, ebenfalls bei den gleichzeitig vorgenommenen Untersuchungen des Departementstierarztes Fohdt in Schleswig, bei dem die sehr sorgfältig erhobenen Schlachtungsbefunde ausserordentlich für die Zuverlässigkeit der Konjunktivalprobe sprachen.

Man kann das Ergebnis kurz folgendermassen resümieren:

Reagiert ein Tier auf die oben genannten Dosen nicht konjunktival, so ist es mit Sicherheit nicht tuberkulös, reagiert es umgekehrt auf schwächere Lösungen positiv, so ist es mit Sicherheit als tuberkulös anzusehen.

Die Notwendigkeit der Verwendung stärkerer Präparate ergibt sich aus der Tatsache, dass Rindvieh auf gleiches Gewicht bezogen ca. 16 mal schwächer empfindlich gegen Tuberkulin ist, als ein Mensch. Das gewöhnliche Tuberkulin konnte in den hohen Konzentrationen nicht zur Verwendung kommen, da bei 60% und Volltuberkulin die 20—40% Glyzerinkonzentration einen Reiz ausübte, der zu starkem Tränenträufeln und damit zu einer Eliminierung des Tuberkulins führt.

Hier mussten andere Präparate zur Anwendung kommen, entweder das nur 10% Glyzerin enthaltende Bovotuberkulol Sol. A von Merck, oder ein Trockentuberkulin, das hier durchaus am Platze ist.

Versuche zur Verwendung der Konjunktival- und Kutanreaktion für akute Infektionskrankheiten.

Nach den günstigen Erfahrungen, die man mit den Lokalreaktionen bei der Tuberkulose gemacht hatte, versuchte man dieselben auch auf andere Infektionskrankheiten auszudehnen. Schon von Pirquet hat Versuche beabsichtigt, seine

Termin, wo der Gewichtsverlust einsetzt und schwerere tuberkulöse Veränderungen vorhanden sind.

Die Angabe, dass nach Tuberkulininjektion bei gesunden Kaninchen Konjunktivalreaktion auftreten kann, widerspricht vielen bekannten Tatsachen und sollte daher nachgeprüft werden.

Kutanreaktion bei anderen Infektionskrankheiten in Anwendung zu ziehen. Es erschien wegen der grösseren Reaktionsfähigkeit der Konjunktiva noch verheissender, mit der Konjunktivalreaktion derartige Versuche anzustellen. Ich habe schon vor Chantemesse, ja noch vor meiner Publikation der Konjunktivalreaktion mit Tuberkulin überhaupt im Anfang Mai derartige Versuche bei Typhuskranken im Friedrichshain angestellt. Analog dem Tuberkulin verwandte ich das Fickersche Typhus-Diagnostikum zur Anstellung der Lokalreaktionen, jedoch ohne einen deutlichen Ausschlag auf Haut und Konjunktiva zu bekommen. Den Misserfolg schob ich auf den ungenügenden Bakterienextrakt, den das Fickersche Reagens darstellt.

Die theoretische Grundlage der Übertragung der Reaktion auf andere Infektionskrankheiten bildet eine Arbeit von Waele (Soc. d. biol. Bd. 61, Nr. 28). Praktisch lag jedoch die Übertragung auf andere Infektionskrankheiten so nahe, dass Chantemesse diese Arbeit nicht erwähnt. Waele ging von folgenden Voraussetzungen aus: Bringt man nach der bekannten französischen Methode Kollodiumsäckchen, die mit einer Bakterienkultur gefüllt sind, Tieren unter die Haut oder ins Peritoneum, so gehen die diffusiblen Produkte in den betreffenden Tierkörper über. Thermolabile und Immunität erzeugende Toxine sollen durch Kollodiumsäckchen nicht diffundieren. Die hier in Betracht kommenden diffusiblen Produkte sind (relativ) thermostabil, diffundieren und erzeugen keine Immunität, sondern Überempfindlichkeit. Tiere, welche solche Säckchen unter der Haut haben, werden in gewisser Beziehung unter ähnliche Bedingungen gebracht, wie sie bei der Tuberkuloseïnfektion vorhanden sind. Die Substanzen diffundieren langsam und konstant und wirken dauernd auf das Tier ein. Füllt man das Säckchen z. B. mit Tuberkelbazillen, so erhält man nach zwei bis drei Wochen Tuberkulinreaktion [1]), bringt man in den Sack Diphtherie-, Typhus- oder Pyozyaneuskultur und injiziert dann den Tieren subkutan die in vitro gebildeten homologen Produkte, so soll man eine Temperaturreaktion, die mit der Tuberkulinreaktion in Vergleich zu setzen ist, erhalten.

Von vornherein war es nicht zu unterscheiden, ob bei akuten Infektionskrankheiten die Zeit der Einwirkung der Bakterien ausreichen würde, um eine solche Reaktion zu erzeugen, oder ob die verlängerte Einwirkung wenn auch kleinerer Dosen hierzu unbedingt erforderlich wäre. Obwohl diese Vorfrage noch nicht endgültig entschieden ist, lag es doch sehr nahe, in Analogie mit der konjunktivalen Tuberkulinreaktion Versuche mit der Konjunktiva der betreffenden Kranken anzustellen.

Während ich bei meinen Versuchen zu keinen diagnostisch verwendbaren Resultaten kam und ihre Publikation unterliess, berichtete Chantemesse über ausgezeichnete Erfolge mit der konjunktivalen Typhusdiagnose. In 69 Fällen von Typhus ergab ihm die Serum- und Konjunktivalreaktion ein positives Resultat, in 48 Fällen bei anderen Erkrankungen Konjunktival- und Serumreaktion einheitlich ein negatives Ergebnis, in 8 Fällen zeigte sich die Konjunktivalreaktion der Serumdiagnose überlegen, indem die Konjunktivalreaktion 3—10

[1]) Analoge Befunde berichtet ganz neuerdings Moussu (Sem. méd. 1907. Nr. 49).

Tage vor der Serumreaktion ein positives Resultat gab. Es schreibt daher:

„j'attache le plus de prix, parceque je ne l'ai jamais vu manquer chez les vrais typhiques.“

Als Diagnostikum verwendete er ein Typhusbazillenextrakt, dessen Herstellung im wesentlichen darauf beruht, dass die Bakterien bei 60° abgetötet und dann verschiedenen Fällungs- und Reinigungsverfahren unterzogen werden. Näheres hierüber siehe in der Kongressnummer der Deutsch. Med. Wochenschr., September 1907, Nr. 39, und Sérotherapie de la fièvre typhoide Paris, Cour. d'appel 1907.

Kraus, Lusenberger und Russ haben anlässlich einer Typhusepidemie (Wiener klin. Wochenschr. 1907, Nr. 45) das Verfahren geprüft und sind zu unsicheren und nicht einheitlichen Ergebnissen gekommen. Kraus behauptet in Übereinstimmung mit Pibram, dass bei 60° die die Reaktion auslösenden Gifte vernichtet werden, und dass die Auslösung der Reaktion an bestimmte Stämme, die toxigenen Charakter haben, geknüpft sei. Bei Einhaltung aller dieser Vorschriften bekam er nur in höchstens 60% Reaktion und zieht die Serumdiagnostik bei weitem vor.

Auch die Mehrzahl der anderen Autoren kommt zu einem ablehnenden Urteil, nur Malisch (Wien. med. Wochenschr. 1908. Nr. 39) ist der Ansicht, dass der positive Ausfall der Reaktion für Typhus spreche, ebenso urteilt Meroni günstig, Zupnik glaubt, die Reagierenden könnten eventuell Bazillenträger (!) sein.

Die Schwierigkeiten der Anwendung der Konjunktivalreaktion bei den anderen Infektionskrankheiten beruhen zum kleineren Teil in der Schwierigkeit der technischen Herstellung eines geeigneten Diagnostikums, d. h. eines geeigneten Bakterienextraktes.

Neuerdings habe ich versucht, als Diagnostikum eine Stunde auf 60° erhitzte Aggressin-Exsudate zu verwenden, welche nach meinen Anschauungen gelöste Bakterienleibersubstanzen enthalten, bei denen die Lösung in der Weise vollzogen ist, dass die endotoxische Wirkung der betreffenden Substanzen nicht zerstört wird. (cf. Referat über Agressine, Zentr. f. Bakt. Bd. 38, Ref. Nr. 21—23.)

Von Versuchen der Übertragung der Diagnostik auf andere Infektionen sind als aussichtsreich noch die von Putzeys und Stiennon zu erwähnen (Soc. de Biol. 1907, Nr. 27). Von der Tatsache ausgehend, dass man bei rotzkranken Tieren mit der subkutanen Injektion von Rotzgift viel deutlichere Lokalerscheinungen als bei tuberkulösen mit dem Tuberkulin erhält, und bei der morphologischen Verwandtschaft des Rotz mit der Tuberkulose, verwendeten sie bei einer Rotzepidemie altes und auch frisches Rotzgift zur Anstellung der kutanen und konjunktivalen Reaktion. Eine Reaktion trat entweder nicht auf oder war sehr schwach und vorübergehend; ich bin trotzdem überzeugt, dass sich speziell beim Rotz mit der Methode Erfolge werden erzielen lassen.

Nachdem ich diese Hoffnung schon in der ersten Auflage ausgesprochen hatte, hat schon im März 1908 Martel (Berl. klin. Woch.

1908, No. 9) bei Rotz nach 12—23 Jahren nach überstandener Erkrankung mit Mallein Kutanreaktion erhalten. Diese differenten Resultate lassen sich vielleicht, worauf Herr Regierungsrat Nevermann mich frdl. aufmerksam machte, dadurch erklären, dass ein einheitliches Mallein bisher nicht im Handel befindlich ist.

Die Arbeit Martels beweist, dass die Methode zum Nachweis der Rotzkrankheit beim Menschen dienen, und bei der Erforschung des Pferderotzes die grössten Dienste leisten kann.

Die Bekämpfung des Rotzes ist bekanntlich eine der wichtigsten Aufgaben, der Veterinärseuchenbekämpfung und die Erkennung des chronischen Rotzes war bisher eine der schwierigsten Aufgaben.

In der zitierten Arbeit sind die Reaktionen mit Mallein genau beschrieben, sie laufen in 3—4 Tagen ab; es wurde meist 10% Mallein benutzt; die Versuche wurden an vier Menschen angestellt, die früher Rotz durchgemacht hatten.

In einem Fall wurde auch mit Mallein 1 : 60 eine Konjunktivalreaktion angestellt.

Kontrollversuche an gesunden Menschen und an Hunderten von Pferden ergaben niemals eine Reaktion mit Mallein.

Ausser dieser technischen Schwierigkeit liegt eine theoretische darin, dass auch bei Gesunden mit Typhus und Koliextrakten Konjunktivalreaktionen auftreten, die sich in ihrem Ablauf von den mit Tuberkulin erhaltenen jedoch wesentlich unterscheiden.

Diese Entzündung bei Menschen und Tieren, die mit den betreffenden Bakterien noch nie in Kontakt gewesen waren, erschwert die diagnostische Verwertung der Konjunktivalreaktion bei anderen Infektionskrankheiten sehr erheblich. Es lagen bei der Tuberkuloseinfektion eben ganz besonders günstige Verhältnisse vor, auf denen die diagnostische Verwertung der Konjunktivalreaktion beruht. Sie basieren auf der schweren Lysierbarkeit der Tuberkelbazillen (cf. hierüber die Ausführungen im Abschnitt Spezifizität der Tuberkulosereaktionen.

Citron hat am 24. VII. 1908 (Berlin. med. Gesellsch.) Versuche mit Extrakten von Meningokokken bei epidemischer Meningitis als besonders aussichtsreich hingestellt, ohne jedoch hierüber bisher Weiteres mitgeteilt zu haben.

Versuche zur Übertragung der vitalen Reaktion auf die Syphilis.

Es lag scheinbar keine Veranlassung vor, die vitalen Methoden auf die Syphilis zu übertragen, weil die Wassermannsche Methode der Komplementablenkung im Reagenzglas ganz ausgezeichnete Resultate lieferte. Die Methode hatte ursprünglich eine feste theoretische Basis: Die Komplementbindung sollte

durch das Zusammentreten von Antigen und Antikörper bewirkt werden. Diese theoretische Basis ging verloren, als man gleiche Komplementbindungen mit nicht spezifischen Lipoiden (Lezithinemulsionen) Extrakten normaler Organe (spez. Herz: Michaelis) erhielt. Die wertvolle Wassermannsche diagnostische Methode wurde so eine rein empirische. Da ich trotz dieser Befunde daran festhielt, dass bei der Komplementbindung spezifische Stoffe in Betracht kommen, stellte ich Reïnfektionsversuche bei Syphilitikern an, welche erweisen sollten, welche Form der Immunität bei dem Syphilitiker in Betracht käme.

Die theoretisch wichtigen Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen dieser Versuche finden sich im theoretischen Abschnitt, wobei gleichzeitig die Beziehungen der vitalen (Kutan-)Reaktion zur Komplementbindungsmethode für Tuberkulose erörtert sind.

Diese Versuche konnten zu diagnostischen Zwecken nicht benutzt werden weil sie mit lebendem Luesmaterial ausgeführt, nur bei sicher Syphilitischen Verwendung finden konnten. Dazu kam, dass bei der Einverleibung von Material aus Primäraffekten sich Sekundärinfektionen nicht vollkommen ausschliessen liessen. Ich trat daher mit Blaschko in Verbindung, um die Versuche von folgenden Gesichtspunkten aus weiterzuführen.

1. Infektion Syphilitischer intrakutan mit feinverriebenen, nicht sekundär infizierten abgetöteten Primäraffekten (100°, 80°, 60° durch 1—2 Stunden, durch 2% Formalin, 2% Karbolsäure).

2. Herstellung von Verreibungen aus verschiedenen syphilitischen Manifestationen, welche durch Erwärmen oder Chemikalien abgetötet werden sollten, um festzustellen, ob Syphilismaterial durch derartige Vorbehandlung seine Infektiosität vollkommen verliert, und um eine Kutandiagnose der Syphilis zu begründen[1]), welcher eine ausserordentlich grosse praktische und theoretische Bedeutung zukommen würde. Es hat nun Neisser[2]) gleichzeitig und unabhängig von uns gleichsinnige Versuche in dieser Richtung angestellt, und es ist für mich darum interessant, dass ein so hervorragender Forscher zu der gleichen Versuchsanordnung kam, weil diese sich ganz einfach aus der logischen Durchdringung des bei den Tuberkulinreaktionen gewonnenen Materials ergibt. Neissers Resultate sind noch keine definitiven. Von 5 Extrakten erwiesen sich nur zwei als wirksam. Er erhielt mit diesen Extrakten eine furunkulöse Rötung, die vereinzelt auch bei Gesunden und in fast 80% bei Lupösen auftrat. Das gesuchte Ziel ist demnach noch nicht erreicht, doch wird die Frage nicht zur Ruhe kommen. Es handelt sich vor allem um die Auffindung eines geeigneten Extraktes, was infolge des Fehlens einer Reinkultur des Syphiliserregers darum auf Schwierig-

---

1) An dem Ausdruck „begründen" in der vorläufigen Mitteilung hatte ein Forscher Anstoss genommen, den ich nicht nenne, weil sein Angriff sich auf eine mündliche Aussprache beschränkte.

Ich wähle den Ausdruck hier wieder, zugleich um seine Berechtigung zu „begründen". Denn von den Lokalreaktionen war vor Pirquet die Stichreaktion bekannt, die Tatsache, dass ich die Form der Lokalreaktion gefunden habe, welche allein bei der Tuberkulose eine klinische Benutzung der Methode gestattet, gibt mir wohl ein gleiches Anrecht, wie Pirquet, an die Lokalreaktionen überhaupt. Aber auch ohne diesen Anteil würde die Übertragung der Kutanreaktion auf die Syphilis den Ausdruck „begründen" berechtigt erscheinen lassen.

2) Berliner medizinische Gesellschaft, 4. März 1908.

keiten stösst, weil die zur Verwendung kommenden Organextrakte als körperfremdes Eiweiss an sich eine reizende Wirkung ausüben können.

Aus diesem Grunde sind die Neisserschen Versuche keineswegs als abgeschlossen zu betrachten. Sie sind die Veranlassung, dass ich schon jetzt meine ebenfalls nicht abgeschlossenen Versuche und die Gesichtspunkte publizierte (Med. Klinik 1908), aus denen ich sie angestellt habe, damit recht viele Dermatologen, denen derartiges Material leichter zur Verfügung steht, als mir, dazu veranlasst werden, die biologische Probe, die Anstellung der Reaktion am Lebenden in recht vielen Fällen auszuführen, da die Wahrscheinlichkeit besteht, dass diese Methode für die Diagnose und Prognose der Syphilis die gleiche Bedeutung gewinnen wird, wie bei der Tuberkulose. Inzwischen hat nach uns Tedeschi (Gaz. degli osped. 08/59 gleiche Versuche angestellt; wie er mitteilt, mit gutem diagnostischen Erfolg.

Die pathologische Anatomie der Kutan- und der Konjunktivalreaktion.

I. **Die Kutanreaktion.** Zur Untersuchung sind bis jetzt nur sogenannte Dauerreaktionsformen gekommen. Man findet in den untersuchten Kutanreaktionen starke Lymphozytenansammlungen um die tiefer gelegenen Gefässe der Haut und besonders um die Gefässe, welche noch in der Fettschicht, aber nahe am Korium liegen, ferner um diejenigen, welche die Schweissdrüsen umflechten. In diesen Lymphozytenansammlungen haben Bandler und Kreibich (Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 40) in einzelnen Fällen Riesenzellen beobachtet undzwar neben Ansäzen von Riesenzellen sichere Riesenzellen, aber nicht solche vom Langhansschen Typus, so dass die Autoren darum die Gebilde nicht als Tuberkel bezeichneten, sondern von tuberkuloseähnlichen Bildern sprachen. Daels (Med. Klinik 1908, Nr. 2) hat bei Untersuchungen an Papeln unseres Materials neben gewöhnlichen Riesenzellen dann auch einzelne typische Langhanszellen bei Serienschnitten gefunden (cf. Tafel 7). Da es uns unwesentlich erscheint (s. w. u.), ob die Riesenzellen Langhanstypus zeigen oder nicht, hatten wir schon nach den Befunden von Bandler und Kreibich die Übereinstimmung der durch Tuberkulin erzeugten Bildungen mit einem Tuberkel pathologisch-anatomisch für erwiesen gehalten.

Wir stehen auf dem Standpunkt, dass zwischen Tuberkulin und Tuberkelbazillen keine prinzipiellen Unterschiede bestehen, sondern dass das Tuberkulin seine Wirkung nur den in ihm enthaltenen Bakterienleibern verdankt; auch durch pathologisch-anatomische Befunde findet dieser Standpunkt eine Stütze. So sind die Unterschiede in der Wirkung zwischen Tuberkelbazillen und Tuberkulin tatsächlich **nur quantitativer** Natur, hervorgerufen z. B. dadurch, dass die lebenden Tuber-

kelbazillen als ein vermehrungsfähiges Virus an Stelle der zugrunde gehenden Bakteriensubstanz stets neue Giftsubstanz zu schaffen, die Giftwirkung zu erneuern und zu verlängern vermögen.

Unsere Versuche mit verschiedenen Tuberkelbazillenderivaten (Bazillenemulsion, Tuberkulin, zerriebene Tuberkelbazillen, Höchst) [cf. Tafel 8], weisen sogar darauf hin, dass nicht der Tuberkelbazillus an sich den Tuberkel erzeugt, sondern dass solche Bildungen nur zustande kommen, wenn Tuberkelbazillen der Auflösung verfallen. Es war dieser Schluss aus der Beobachtung zu ziehen, dass absolut Tuberkulosefreie auf Einverleibung toter Tuberkelbazillenemulsion überhaupt keine Reaktion zeigen; dass ferner in den Heymansschen Versuchen um das Schilfrohrsäckchen (das lebende Tuberkelbazillen enthielt und durch welches Stoffwechselprodukte diffundierten) sich echte tuberkulöse Strukturen, nur ohne Tuberkelbazillen zu enthalten, entwickelten.

Die Wirkung einer verlängerten Einwirkung der Tuberkelbazillengifte ist das Zustandekommen einer **Nekrose**, und tatsächlich verlangt von Baumgarten zur Diagnostizierung eines Tuberkels das Vorhandensein nekrotischer Veränderungen; obwohl der Tuberkelbazillus im Anfang seiner Einwirkung Bildungen ohne Nekrose zu schaffen vermag, steht von Baumgarten auf diesem Standpunkt, weil auch andere Schädlichkeiten tuberkelähnliche Bilder zu erzeugen vermögen, und erst das Vorhandensein von Nekrosen pathologisch-anatomisch gestattet, die Anwesenheit lebender Tuberkelbazillen zu erschliessen [1]).

Um analoge Verhältnisse scheint es sich bei den verschiedenen Formen der Riesenzellen zu handeln. Ohne auf die Diskussionen über die Genese dieser vielumstrittenen Zellen einzugehen, scheinen die Riesenzellen sich im Tuberkel dort einzufinden, wo eine **Bakteriolyse** unter Freiwerden von giftigen Leibessubstanzen stattfindet. Die Reaktion des Tierkörpers auf die Tuberkelbazillengifte besteht im allgemeinen in der Lymphozytenansammlung. Diese folgen dem **spezifischen** Reiz, und das Vorhandensein von Riesenzellen scheint quantitative Variationen der Giftwirkungen zu betreffen.

Ob sich einfache Riesenzellen oder Langhans-Typus finden, scheint ebenfalls nur von quantitativen Einflüssen der Giftwirkung abzuhängen. Tuberkulin mit seinem nicht vermehrungsfähigem Gift vermag in der Regel den erzeugten Tuberkel nicht zur Nekrose zu

---

1) Auch mit Tuberkulin, diesem nicht vermehrungsfähigen Stoffe, kann man Nekrosen erzeugen, wenn man die Impfung z. B. im lupösen Gewebe vornimmt oder — was wichtiger ist, weil einfachere Verhältnisse in Frage kommen — wenn man wiederholt in einer Kutanreaktion durch Tuberkulineinbringung neue Reaktionen aufpfropft; ebenso kann man beim gesunden Kaninchen durch wiederholte subkutane Injektion abgetöteter, gut verriebener Tuberkelemulsion Verkäsungen erzeugen. (Eigene Versuche.)



Ocular 2. $^{1}/_{12}$ Immersion.
Tbc. Pleura-Exsudat mit Lymphocyten. Triacid.

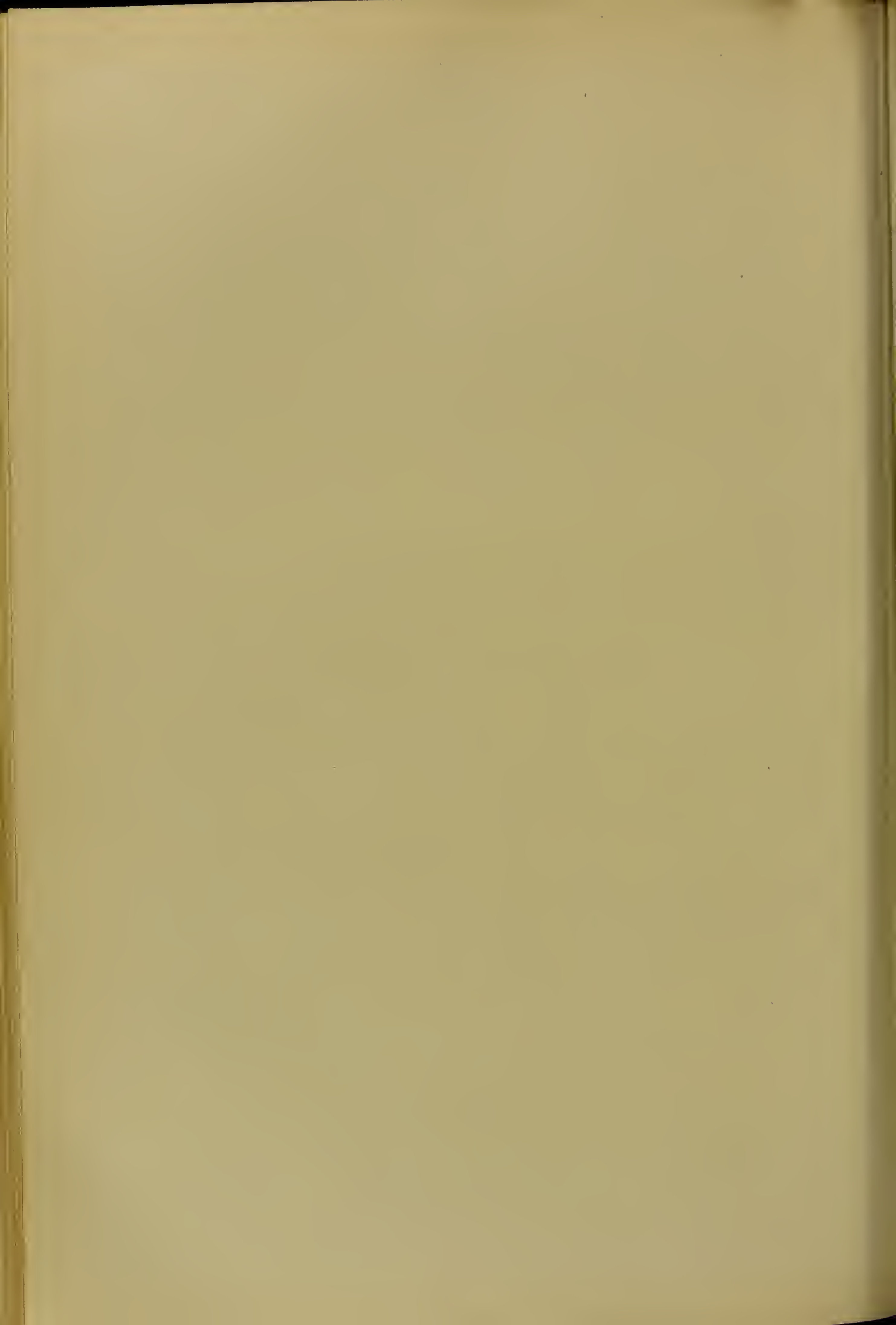
Riesenzellen. *Riesenzellen.*

Riesenzellen.

Dauerreaktions-Papel nach kutaner Tuberkulin-Anwendung nach einem Präparat von Daels.

Wolff-Eisner, Frühdiagnose und Tuberkulose-Immunität. 2. Aufl.

Curt Kabitzsch (A. Stubers Verlag) Würzburg. Kgl. Universitätsdruckerei H. Stürtz, Würzburg.



bringen; das Auftreten der Zellen vom Langhans-Typus erscheint als der erste Beginn eines nekrotischen Vorgangs entsprechend der Weigert-Baumgartenschen Lehre, der sich auch s. Zt. Koch angeschlossen hatte.

Diese Auffassung der Riesenzellen als Reaktionsprodukte auf die Giftwirkung ist gegenüber der verbreiteten Annahme einer phagozytären Rolle dieser Zellen einer Beachtung wert. So hat Daels (V. f. i. M. 16. XII. 1907) abgetötete Tuberkelbazillen in die Karotis gespritzt und dann Tuberkelbazillen (nach Anlage des Versuchs natürlich tote) in Riesenzellen (im Auge) gefunden. Er schliesst hieraus auf eine Rolle der Riesenzellen als Schutz im Kampfe gegen Tuberkelbazillen; hierdurch wird der Sinn der Phagozytentheorie in die Ansicht ihrer Gegner umgeformt, wenn aus der Aufnahme (cf. auch Morel und Dalous sur les propriètes phagocytaires des cellules géautes. Soc. de biol. 1907. Nr. 2) toter Bazillensubstanz auf eine Schutzfunktion der betreffenden Zellen geschlossen wird, wo doch die Phagozyten die lebenden Bazillen angreifen sollen. Die Riesenzellen sind aber keine im Körper präformierten Schutzzellen, sondern sind wahrscheinlich aus anderen Körperzellen entstanden, als Reaktionsprodukt der betreffenden Zellen auf die Giftwirkung. Sie verfallen dem Untergang, der Nekrose, wenn die Giftwirkung längere Zeit andauert.

Die Pathologen verlangen Riesenzellen vom Langhanstyp, um eine Diagnose auf Tuberkulose zu stellen; sie können nicht aus Lymphozytenansammlungen diese Diagnose stellen; aber auch die vorsichtige Stellung einer pathologischen Diagnose aus morphologischen Kriterien muss die Tatsache bestehen lassen, dass das Wesen der primären Tuberkelbazillenwirkung die Bildung eines Lymphoms ist, entstanden durch Lymphozytenemigration aus den Gefässen[1]) (cf. Tafel 7).

Es sei nun in diesem Zusammenhang auf die interessanten Korrelationen, die zwischen Tuberkelbazillen und Lymphozyten konstant bestehen, hingewiesen. In den tuberkulösen Ergüssen der Pleura auf tuberkulöser Grundlage finden sich allein oder in überwiegender Menge Lymphozyten, und den gleichen Befund habe ich, wie an anderer Stelle dieses Werkes ausgeführt ist, in dem Sputum bei Tuberkulose erhoben. Experimentell habe ich gemeinschaftlich mit v. Torday mit Tuberkulin Lymphozytenexsudate erzeugt, welche 80, 90 und mehr Prozent

---

[1]) Auch unter den Pathologen, speziell bei Klebs hat diese Anschauung Anhänger. „Auch in lange erkrankten Lymphdrüsen werden typische Tuberkelbazillen ohne Tuberkel gefunden, eine Tatsache, die wohl allen pathologischen Anatomen geläufig ist. (?)

„Die Anwesenheit von Riesenzellen ist kein Erfordernis für die Diagnose der Tuberkulose.‘,

Das eigentlich spezifische für die Tuberkulose ist die Lymphozytenansammlung, die in Lymphdrüsen natürlich unter Umständen schwer festzustellen ist. Riesenzellen stellen immer ältere Bildungen vor. Ebenso hat Philipson gezeigt, dass bei Tuberkuliden (Follicless) eine kleinzellige Infiltration der Wand der kleineren Gefässe die Anfangsveränderung vorstellt.

der gesamten Zellen an Lymphozyten enthielten. In den Meningealergüssen finden sich nach Krönig bei Tuberkulose in überwiegender Zahl Lymphozyten (wobei nur zu bemerken ist, dass ein Übergehen der Lymphozytenformen in die polynukleäre vorkommen und eine ungünstige Prognose bedingen soll).

Wir finden die Lymphozyten also überall, wo Tuberkelbazillen mit dem tierischen Körper in Berührung treten, im Tuberkel, in den Exsudaten tuberkulöser Ätiologie, als Folge der Einwirkung von Tuberkulin in experimentell erzeugten Exsudaten und in den mit Tuberkulin erzeugten Hautpapeln. Diese Beziehungen sind biologisch um so interessanter, als neuerdings Bartel und Neumann (Wien. klin. Wochenschr. 1906) den Lymphozyten eine Schutzfunktion gegenüber diesen Tuberkelbazillen vindiziert haben, indem sie zeigten, dass das Zusammenbringen von Tuberkelbazillen mit lymphatischem Gewebe sogar in vitro die Virulenz der Tuberkelbazillen bei erhaltener Lebensfähigkeit derselben deutlich abschwächt, entsprechend den Beobachtungen von Brieger, Kitasato, Wassermann gegenüber anderen Bakterien (zit. nach Bartel, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 44).

Diese Autoren nehmen nicht nur beim Tier, sondern auch beim Menschen Beziehungen zwischen tuberkulöser Infektion und den Lymphozyten an; sie führen dafür die Latenz von Tuberkelbazillen in nicht spezifisch verändertem lymphatischen Gewebe an, ferner die Tatsache, dass beim Kinde retikulumarme Lymphstrassen, beim Erwachsenen ein dichteres Lymphfilter besteht; weiter die von Paltauf beobachtete verminderte Resistenz gegen Tuberkulose beim Status lymphaticus, der sich durch stark destruierten Aufbau des Stützgerüstes bei fast vollständigem Schwund des spezifischen Parenchyms dokumentieren soll [1]).

Ich glaube jedoch weniger an eine direkte Schädigung der Tuberkelbazillen durch die Lymphozyten, als an die Rolle, die diesen bei der Bindegewebsbildung und Abkapselung der Tuberkelbazillen zukommt.

Frische Reaktionsformen der Haut auf Tuberkulineinverleibung sind bisher pathologisch-anatomisch nicht untersucht worden. Bei klinischer Beobachtung lässt sich schon erkennen, dass am Zustandekommen der Papeln exsudative und infiltrative Prozesse beteiligt sind,

---

1) Maciesca Jelenska (Brauers Beiträge, Bd. 8, p. 1) interpretiert diese Lymphozytenbefunde im Sinne der Bildung antitoxischer Substanzen, wovon natürlich keine Rede ist. Aus der Arbeit dieses Autors geht hervor, dass bei der tuberkulösen Pneumonie sich im perivaskulären, peribronchialen, interlobulären interalveolären und subpleuralen Bindegewebe und in der Randzone der Tuberkel sich zahlreiche Plasmazellen vorfinden, welche aus an Ort und Stelle befindlichen und aus hämatogenen Lymphozyten entstanden sein sollen.

Ebenso hat Nicolai A. Bibin (J. D. Berlin 1907) Lymphozyten in Wänden und Kapillaren tuberkulöser Drüsen angetroffen.

Den polynukleären Leukozyten kommt trotz der nachweisbaren Phagozytose im Gegensatz zu den Lymphozyten nicht einmal eine virulenzabschwächende Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen zu.

beide im Einzelfall ungleich an Intensität und Stärke. Die anfängliche Exsudation ist sehr prall und geht, wenn sie längere Zeit besteht, in Infiltration über.

Die infiltrativen Formen sind naturgemäss diejenigen, in denen die Reaktion so lange andauert. In ihnen erkennt man mühelos schon am Lebenden den Charakter der eben pathologisch-anatomisch beschriebenen Form wieder.

II. Die Konjunktivalreaktion. Es ist anzunehmen, dass an der Konjunktiva die Veränderungen der Gefässe und des interstitiellen Gewebes denen der Kutanreaktionentsprechen. Umfangreichere Untersuchungen liegen bisher nicht vor, Fritz Levy hat (mündliche Mitteilung) in den Konjunktiven im Reaktionsstadium Lymphozytenanhäufungen gefunden.

Die vorhandenen Untersuchungen beschäftigen sich mit den zytologischen Verhältnissen. Sabrazès und Dupérié (Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux, Juli 1907) haben Schleim und polynukleäre Leukozyten, vereinzelte Epithelien und Lymphozyten bei fehlendem Bakteriengehalt (von vereinzelten Pseudodiphteriebazillen abgesehen) gefunden, ebenso Mongour und Brandeis (Cytologie de l'exudat dans l'ophthalmoréaction Bulletin médical 6. Nov. 1907) die bei stärkeren Reaktionen noch das Vorhandensein von Fibrin erwähnen (98—99% polynukl. Leukozyten, 1—2% Lymphozyten).

Dietschy (Med. Ges. Basel, Deutsche med. Woch. 1908, S. 1532) fand in Konjunktivalsekret Polynukleose, die später in eine relative Lymphozytose überging; auch bei makroskopisch-negativer Reaktion beobachtete er ein gleiches Verhalten, das scheinbare diagnostische Verwertung zulassen soll.

Die Widalsche Schule versuchte eine Zytodiagnose der Ophthalmoreaktion zu begründen, indem aus dem Vorhandensein von Leukozyten in dem Konjunktivalsekret eine Entscheidung bei zweifelhaften Reaktionen getroffen wird.

Seligmann beschreibt den Eiter eines Falles, bei dem nach Anwendung eines Testpräparates multiple Tuberkelbildung aufgetreten war (Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 20, H. 2).

Die Lymphozyten zeigten karyolytische Vorgänge mit Hervortreten Kernkörperchen, während die polynukleären Zellen unverändert der bleiben; das gleiche soll nach Angaben dieses Autors bei Einwirkung von Tuberkulin auf Konjunktivaleiter in vitro auftreten.

Schemata zur Einzeichnung der

Die Anstellung der Reaktionen ist so einfach, dass weitere Behelfe überflüssig scheinen. Wer jedoch Reaktionen häufig anstellt und sein Material übersichtlich geordnet vor sich liegen haben will, wird sich mit grossem Vorteil irgend eines Aufzeichnungsschemas bedienen.

Die Ergebnisse der Autoren zeigen untoreinander eine gewisse Inhomogenität, der eine spricht von positiver Reaktion, wenn er bei der ersten Instillation eine Reaktion erhalten hat, ein anderer auch bei Wiederholungen. Auf diese Weise ist das Material der

Datum der Impfung:

Station:

Schema zur kutanen und kon-

von Prof. Stadelmann

A. Für Tuber-

Name und Aufnahme-Nr.	Alter	Status suspect I II III	Fieber + —	Tb. Bazillen + —	Konjunktival-Reaktion Zeichen: — 1. Tag	+ 2. Tag	++ 3. Tag	+++ 4. Tag

Raum zur beliebigen Eintragung weiterer

Tuberkulin subkutan	Neben-wirkungen	Sektionsbefund oder Krankheitsverlauf			

Datum der Impfung:

Station:

Schema zur kutanen und kon-

von Prof. Stadelmann

B. Für Nicht-

Name und Aufnahme-Nr.	Alter	Krankheit	Fieber + —	Tbrk. Belastung P = Pater M = Mater Pr = Propinqui	Konjunktival-Reaktion Zeichen: — 1.Tag	+ 2.Tag	++ 3.Tag	+++ 4.Tag	Dauerreaktion ? Tage	Kontroll-Auge

Raum zur beliebigen Eintragung weiterer

Tuberkulin subkutan	Neben-wirkungen	Sektionsbefund oder Krankheitsverlauf			

Befunde bei der spezifischen Diagnostik.

einzelnen Untersucher schwer miteinander in Vergleich zu setzen, ein Fehler, durch den viele mühsame Arbeit vergeblich aufgewendet erscheint.

Diese Nachteile werden vermieden bei Anwendung beifolgend abgedruckter Schemata, die allen praktischen Anforderungen genügen und die Beantwortung sämtlicher wissenschaftlichen Fragen gestattet.

Die Schemata sind im Verlage von Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag), Würzburg erschienen. Der Preis für 10 Stück (für 200 Patienten ausreichend) beträgt 60 Pfg.

junktivalen Tuberkulinanwendung
und Dr. Wolff-Eisner. Liste Nr.

kulöse.

Kontrollauge nachzusehen, ob vor der Einträufelung gesund	Eventuelle Dauerreaktion	Wiederholung am gleichen Auge				Wiederholung am andern Auge				Kutanreaktion Zeichen: − + ++ +++				Eventuelle Dauerreaktion	Wiederholung			
	? Tage	Tag 1.	2.	3.	4	Tag 1.	2.	3	4.	Tag 1.	2.	3.	4.	? Tage	Tag 1.	2.	3.	4

eventl. interessierender Befunde (andere Konzentrationen, andere Tuberkulinpräparate etc.).

junktivalen Tuberkulinanwendung
und Dr. Wolff-Eisner. Liste Nr.

tuberkulöse.

Wiederholung am selben Auge				Wiederholung am andern Auge					Kutanreaktion Zeichen: − + ++ +++				Dauerreaktion	Wiederholung			
1 Tag	2 Tage	3 Tage	4 Tage	1 Tag	2 Tage	3 Tage	4 Tage	Kontroll-Auge	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	? Tage	1 Tag	2 Tage	3 Tage	4 Tage

eventl. interessierender Befunde (andere Konzentrationen, andere Tuberkulinpräparate etc.).

Der Ausfall der Lokalreaktionen im I.—3. Stadium der Lungentuberkulose.

Zunächst ist festzustellen, dass die Reaktionen in ihrer Stärke nicht der Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses entsprechen, wie mancher vielleicht von vornherein erwartet. Ohne dass die Reaktionen sich im einzelnen Falle an dies Gesetz bänden, kann man aber doch feststellen, dass die Reaktionen in den Anfangsstadien häufiger positiv sind und quantitativ stärker ausfallen als in den weiter fortgeschrittenen Fällen.

In einer Anzahl von Tuberkulosefällen sind die Lokalreaktionen negativ und zwar sehr häufig in weit fortgeschrittenen Fällen von Lungentuberkulose, seltener im II. Stadium und selten im I. Stadium. Wir haben weiterhin die Aufgabe, darüber zu sprechen, ob die diagnostische Verwertbarkeit der Lokalreaktionen durch diese Feststellung eine Einbusse erleidet und bemerken schon hier, dass dem negativen Ausfall der Lokalreaktionen bei festgestellter aktiver Tuberkulose eine grosse klinische Bedeutung in prognostischer Beziehung (siehe den diesbezüglichen Abschnitt) zukommt. Um ein absichtliches Missverstehen unmöglich zu machen, kann man im grossen und ganzen sagen:

„Eine negative Konjunktivalreaktion hat beim Fehlen von Tuberkelbazillen eine günstige, beim Vorhandensein derselben eine ungünstige prognostische Bedeutung."

Ergebnisse der lokalen Tuberkulinreaktionen

bei Lungentuberkulose I. Stadium (67 Fälle).

Es reagierten		Statistik aus d. ersten Auflage	Stat. 17 u. 6a	andere Stationen	insges.
Konjunktivalreakt. u. Kutanreaktion	positiv	14	19 (davon 1 kutane Dauerreaktion)	7 (Tbc. + 7 ×)	40
Konjunktivalreakt. / Kutanreaktion	positiv / negativ		4[1])	6 (Tbc + 4 ×[3]) Tbc. — 2 ×)	10
Konjunktivalreakt. u. Kutanreaktion	negativ	4[1a])	2[2])	4 Tbc. + 2 ×[4]) Tbc. — 2 ×	10
Konjunktivalreakt. / Kutanreaktion	negativ / positiv	2	4 (davon eine kutane Dauerreaktion)	1 Tbc. + 1 ×	7

Sa. 67 Fälle

Von 29 klinisch als Stadium I der Tuberkulose Bezeichneten von Stat. 17 u. 6a reagierten konjunktival 21 = ca. 75 %.

Von den 6 negativen dieser Stationen hatten 2 keine Tuberkelbazillen, beide wurden als Fiebersimulanten entlarvt, bleiben von 28 Fällen 4 mit Tuberkelbazillenbefund ohne Konjunktivalreaktion = ca. 14 %.

Bei Lungentuberkulose II. Stadium (72 Fälle).

	Statistik aus d. ersten Auflage	Stat. VIa u. 17	andere Stationen	insges.
Konjunktivalreakt. u. Kutanreaktion positiv	15	10 (10 Tbc. +)	12 (3 Tbc. — dav. 1 tbk. Fistel)	37
Konjunktivalreakt. positiv, Kutanreaktion . . . negativ		4 (4 Tbc. +)[5]	4 (4 Tbc. +)[5]	8
Konjunktivalreakt. u. Kutanreaktion negativ	8	3 (3 Tbc. +)[5]	11 (10 Tbc. +)[6]	22
Konjunktivalreakt. negativ, Kutanreaktion . . . positiv	3	1 (1 Tbc. +)	1 (Tbc. +)	5

Sa. 72 Fälle

Es haben von 46 Tuberkulösen des II. Stadiums konjunktival 30 = ca. 65 % reagiert; die Nichtreagierenden hatten ausnahmslos Tuberkelbazillen im Sputum, bei der grossen Mehrzahl der Nichtreagierenden liess sich während der Beobachtungsdauer starke Progedienz nachweisen.

1) Davon ist einer sehr schnell progredient verlaufen, einer zeigte kutane Dauerreaktion und ausnehmend günstigen Verlauf, einer ist ungenügend beobachtet, einer ist ungeklärt.

1a) Davon 1 †, 2 progredient geworden.

2) Davon einer zur Sektion gekommen und es fand sich ausgedehnte Tuberkulose, siehe Sektionen.

3) Als Ausdruck der negativen Kutanreaktion bei positivem Bazillenbefund zweimal ungünstiger Verlauf, bei negativem Bazillenbefund der erste Fall: Bauchfelltuberkulose, der zweite Fall auf 1 mg Tuberkulin subkutane Temperatursteigerung um 1,2°, ferner Pleuritis etc.

4) In einem Fall mit Tuberkelbazillenbefund ungünstiger Verlauf, in einem Fall ohne Tuberkelbazillenbefund besonders günstiger Verlauf.

5) 3 davon † in 1, 3, 14 Wochen, 3 weitere starke Progredienz (5 und 2).

6) 2 davon † in 8 und 16 Wochen, 7 weitere starke Progredienz (1 ohne Tuberkelbazillen nicht aufgeklärter Fall).

Von 79 Fällen des dritten Stadiums der neuen Statistik fanden sich 26 positive Konjunktivalreaktionen = ca. 33%, von den 64 ohne Konjunktival- resp. Kutanreaktion sind 58 im Verlaufe der Beobachtungsdauer gestorben; das Ergebnis ist genau das Gleiche, wie bei der kleineren ersten Statistik.

Bei Lungentuberkulose III. Stadium (97 Fälle).

	Statistik aus d. ersten Auflage	Stat. VIa u. 17	andere Stationen	insges.
Konjunktivalreakt. u. Kutanreaktion positiv	3	10 (9 Tbc. +[1a])	5 (5 Tbc. +)[1b])	18
Konjunktivalreakt. positiv, Kutanreaktion . . . negativ	2	4 (4 Tbc. +[2a])	7 (6 Tbc. +)[2b])	13
Konjunktivalreakt. u. Kutanreaktion negativ	13[5])	18 (18 Tbc. +[3a])	30 (27 Tbc. +)[3b])	61
Konjunktivalreakt. negativ, Kutanreaktion . . . positiv		4 (1 Tbc. +)[4a])	1 (1 Tbc. +)[4b])	5
				Sa. 97 Fälle

Bei Gesunden.

Würde man nur bei Tuberkulösen die Lokalreaktionen mit Tuberkulin angestellt haben, so würde man nicht haben konstatieren können, dass zwischen der Kutan- und Konjunktivalreaktion prinzipielle Unterschiede bestehen. Diese treten erst hervor, wenn man die Reaktionen an Gesunden anstellt. Es zeigt sich dann, dass bei klinisch völlig gesunden Individuen die Kutanreaktion häufig, die Konjunktivalreaktion selten positiv ausfällt.

Soviel ist demnach sicher, dass man nicht auf richtigem Wege sein würde, wenn man aus dem positiven Ausfall der Kutanreaktion eine klinische Tuberkulose diagnostizieren würde. Die Tuberkulose,

---

1a und 1b. Die Mehrzahl kutane Schnellreaktionen.
1a. 10 im Verlauf der Beobachtung gestorben, 2 gebessert.
1b. 3 „ „ „ „ „
2a. 4 „ „ „ „ „
2b. 5 „ „ „ „ „ 1 progred. Verlauf.
3a. 18 „ „ „ „ „
3b. 27 „ „ „ „ „ 2 ungeheilt entlassen.
4a. 4 „ „ „ „ „
4b. 1 ungünstiger Verlauf.
5) Sämtliche 13 sind in 6 Wochen gestorben.

welche durch eine Kutanreaktion offenbar wird, ist eine Tuberkulose, die keine Erscheinungen zu machen braucht und die wir bisher gewöhnten waren, nur durch das Messer des pathologischen Anatomen post mortem aufgedeckt zu sehen.

Die Möglichkeit, in pathologisch-anatomischem Sinne Tuberkulose aufzudecken, welche uns die Kutanreaktion gewährt, lässt uns ausserordentlich interessante Vergleiche ziehen über die Ausbreitung tuberkulöser Infektion in den verschiedenen Städten und Ständen. Es stellt das Folgende den ersten Versuch einer sozialmedizinischen statischen Verwertung des Materials dar. In Berlin zeigt die Bevölkerungsklasse, welche die Krankenhäuser aufsucht, in ca. 50% eine positive Kutanreaktion, in Wien dagegen finden sich in der gleichen Bevölkerungsschicht 70% bis 90% Reagierende.

Wir haben dann an einem leider nicht ganz ausreichenden Kassenmateriale festgestellt, dass in der Umgebung manifest Tuberkulöser mindestens 90% kutan Reagierender vorhanden sind (nach Untersuchungen an den Angehörigen von Phthisikern der hiesigen Ortskrankenkasse der Kaufleute); demgegenüber ergab sich an der Hand eines ausreichenden Materiales die interessante Tatsache, dass ebenso wie die Tuberkulose überhaupt, so auch die durch die Kutanreaktion nachzuweisende, in den sogenannten besseren Ständen verhältnismässig selten ist. Ich fand die Kutanreaktion nur in 20—25% meiner Privatpatienten, und dabei ist noch zu berücksichtigen, dass die Personen, die mich zur Anstellung der Reaktion aufsuchten, irgend einen Grund hatten, sich der Probe zu unterziehen; es waren entweder nahe Verwandte an Tuberkulose Erkrankter oder Gestorbener, oder es bestand Abmagerung, Husten usw., oder die Patienten waren von Kollegen als suspekt zur Untersuchung überwiesen. Demnach ist wahrscheinlich, dass bei einem anders gearteten Materiale die Zahl der latenten Tuberkulosen in den besseren Ständen sich noch als geringer erweisen würde. Es ist anzunehmen, dass diese auffälligen Differenzen in dem Auftreten der Kutanreaktion bei verschiedenen Bevölkerungsklassen auf die Verschiedenheit der Wohnungsverhältnisse oder auf den Beruf zurückzuführen sind. Dass es die Wohnungen allein nicht sind, sondern auch die Infektionsmöglichkeit eine Rolle spielt, weisen die hohen Prozentzahlen der Kutanreaktion bei Ärzten und Krankenschwestern nach. Bei 20 Ärzten und Krankenschwestern des Krankenhauses Friedrichshain, die ausnahmslos längere Zeit mit Phthisikern in Berührung gestanden hatten, fand sich Kutanreaktion gegen 75%, meist in der Form von Dauerreaktion. Es sind hierbei diejenigen ausgeschaltet, welche vor der Ausübung des ärztlichen resp. Schwesternberufes irgendwie einmal suspekt gewesen sind. Wenn man auch zugeben muss, dass für diese wichtigen Feststellungen die Zahlenreihen etwas klein sind und Zufälligkeiten nicht auszuschliessen sind, so legen sie immerhin die Annahme nahe, dass die Infektionsgefahr im ärztlichen Beruf — trotz guter Wohnung — gross ist, gleichzeitig zeigen sie, dass trotz Infektion in der Mehrzahl der Fälle eine Ausheilung zustande kommt. Unsere chirurgischen Kranken nähern sich in bezug auf das Vorhandensein latenter Tuberkulose etwas mehr den sogenannten besseren Ständen, als dem internen Krankenhausmateriale. Es soll hierfür keine Erklärung versucht und darum nicht untersucht werden, ob Individuen mit latenter Tuberkulose mehr als andere dazu neigen, an internen Krankheiten zu erkranken, oder ob umgekehrt innere Krankheiten zur Infektion mit Tuberkulose disponieren.

Die Verwertung dieser Untersuchungen in der Gewerbehygiene wird noch zu wichtigen Aufschlüssen über die Tuberkulosehäufigkeit

einzelner Gewerbe und über die Zeit, in welcher die Infektion zustande kommt, geben.

Die gleichen Differenzen, wie sie sich zwischen Wien und Berlin in dem Ausfall der Kutanreaktion finden, ergeben sich auch aus den Sektionsstatistiken verschiedener Städte. Nägeli fand in 97%[1]) bei Sektionen Erwachsener Tuberkulose, in Wien sind die Prozentzahlen kleiner und noch mehr in Berlin.

Wir können so im großen und ganzen, wie sich weiterhin noch aus unsern und den Sektionsprotokollen ergibt, die positiven Kutanreaktionen mit den Sektionsergebnissen in Parallele setzen.

Das häufige Auftreten der Kutanreaktion bei klinisch Gesunden (u. U. bis über 90%). Die Tatsache, dass sie latente, klinisch keine Erscheinungen machende Herde anzeigt (demnach für klinische Zwecke eine nicht erwünschte übergrosse Empfindlichkeit besitzt), haben von Anfang dazu geführt, dass alle in Betracht kommenden Autoren einstimmig ihr eine klinisch-diagnostische Bedeutung **nicht** zuerkannten.

Absolut entgegengesetzt verhält sich die Konjunktivalreaktion. Sie ist bei Gesunden selten positiv, nach unserem Material in ca. 5—10%.

Bei dieser Differenz ist bei der Grösse unseres Materiales ein Zufall ausgeschlossen; um so mehr, als die Befunde anderer Autoren gleichsinnig sind und die Differenz eher noch stärker hervortreten lassen. So sah A. Fränkel und Eppenstein bei Gesunden nur in 5% positive Konjunktivalreaktionen.

Der Ausfall der Reaktionen bei den Gesunden ist in folgender Weise zu deuten: Dass unter den klinisch Gesunden sich ein grosser Teil mit latenter, ausgeheilter oder inaktiver Tuberkulose befinden

[1]) Es ergibt sich durch die Lokalreaktionen zum erstenmal die Möglichkeit, ganz allgemein schon am Lebenden die Befunde zu erheben, die Nägeli in seiner vielzitierten Arbeit am Leichenmaterial erhoben hat, die so viel Erstaunen hervorgerufen haben. Er fügte seinen Beobachtungen folgende Betrachtungen an:

„Dieses Resultat, weit entfernt davon, uns zu erschrecken, birgt vielmehr Trost und Hoffnung in sich; denn da erfahrungsgemäss nicht mehr als ein Siebentel bis ein Sechstel der Menschen der schrecklichen Krankheit zum Opfer fällt, so ergibt sich daraus, dass weitaus die Mehrzahl imstande ist, den Kampf mit der Tuberkulose siegreich durchzuführen und die Sturmflut der Bazillen durch die natürlichen Schutzwehren des Organismus einzudämmen und zur Ruhe zu bringen. Es eröffnet sich dadurch auch einer rationellen Therapie die Hoffnung auf Erfolg, indem unsere Resultate zeigen, wie ausserordentlich oft der Körper vermöge seiner natürlichen Schutzvorrichtungen die eingedrungenen Tuberkelbazillen vernichten kann". (Weiteres s. theoret. Teil und Ausblick.)

Die Möglichkeit einer Feststellung einer Tuberkulose am Lebenden resp. ihrer Abheilung berechtigt natürlich noch vielmehr zu therapeutischen Hoffnungen, wie die gleiche Feststellung an der Leiche. Durch die Sektionsbefunde wird nur allgemein sichergestellt, dass eine Tuberkulose ausheilen kann, während hier die Therapie dem Einzelindividuum zugute kommt.

wird, war nach dem Stand unseres bisherigen Wissens vorauszusetzen. Ebenso war sicher, dass unter diesen ein kleinerer Teil mit aktiver, klinisch noch nicht erkennbarer Tuberkulose sein würde. Eine andere Frage ist es, ob diese klinisch als gesund erscheinenden Individuen mit positiver Konjunktivalreaktion sich mit denen decken, welche Träger einer aktiven Tuberkulose sind.

Entschieden kann diese wichtigste Frage noch nicht werden, denn ihre definitive Entscheidung müsste die grössten Umwälzungen bei der Aushebung, bei der Aufnahme in Lebensversicherungen und bei der Auswahl für Heilstätten etc. zur Folge haben. Aber schon heute ist es sehr wahrscheinlich, in welchem Sinne die Entscheidung fallen wird, wenn wir daran denken, dass schon jetzt bei einer Reihe von anscheinend gesunden Individuen mit positiver Konjunktivalreaktion nachträglich eine Tuberkulose manifest geworden ist; wenn wir uns erinnern, dass gerade bei initialer Tuberkulose sehr deutliche Konjunktivalreaktionen auftreten und sehen, dass bei Gesunden dieselben relativ spärlich sind. Wir identifizieren uns nicht mit denjenigen, die bei völlig klinisch gesunden Menschen auf Grund einer Subkutanreaktion eine klinische Tuberkulose annehmen; aber es ist wahrscheinlicher, in 5—15% klinisch Gesunder mit positiver Konjunktivalreaktion eine aktive Tuberkulose anzunehmen, als bei 60% und mehr mit positiver Subkutanreaktion. Von allen anderen Erwägungen abgesehen, spricht die Spärlichkeit der positiven Konjunktivalreaktionen bei klinisch Gesunden für ihre dianostische Bedeutung (cf. auch Meissen). Das Endurteil hängt jedoch davon ab, wie schliesslich die Frage nach der Spezifizität der Tuberkulinreaktion und im speziellen der Konjunktivalreaktion entschieden wird (s. diesen Abschnitt).

Die Ergebnisse bei klinisch nicht Suspekten waren (601 + 55 Fälle):

Es reagierten	Statistik aus d. ersten Auflage	Stad. XVII u. VIA	andere Stationen	insgesamt
Konjunktivalreaktion und Kutanreaktion } negativ	96	80	172	348 Fälle
Konjunktivalreaktion, negativ Kutanreaktion . . . positiv	61	71 (davon 33 kutane Dauerreaktionen)	45 (davon 6 kutane Dauerreaktion)	177
Konjunktivalreaktion, positiv Kutanreaktion . . . negativ	—	1 (subfebrile Pleuritis exsudativa)	9	10 „
Konjunktivalreaktion und Kutanreaktion } positiv	35	11 [1]) (davon 1 kutane Dauerreaktion)	30 [1])	76 „
			Sa.	601 Fälle

[1]) s. nächste Seite.

Von 55 klinisch nicht tuberkulösen, chirurgischen Kranken zeigten			
negative Kutanreaktion	positive Kutanreaktion	negative Konjunktivalreaktion	positive Konjunktivalreaktion
30	25[1])	53	2[2])

Es reagierten zusammengefasst

Auf Stat. 17 und 6a von 163 klinisch nicht Suspekten 82 kutan, 12 konjunktival positiv

auf den anderen Stationen von 256 nicht Suspekten 75 kutan, 39 konjunktival positiv,

auf den von mir speziell beobachteten Stationen demnach ca. 50% positive Kutanreaktionen, davon fast die Hälfte Dauerreaktionen nur ca. 7½% positive Konjunktivalreaktionen bei klinisch Gesunden.

Von diesen 12 Fällen positiver Konjunktivalreaktionen bei klinisch nicht Suspekten fand sich eine subfebrile Pleuritis, eine Bronchitis acuta mit Spitzenerscheinungen, eine Pleuritis, eine Neurasthenie mit dauernd subfebrilen Temperaturen, ein Karzinom mit Spitzenerscheinungen das früher an vereiterten Drüsen gelitten hatte; in einem Falle fanden sich nachträglich Tuberkelbazillen. Es sind diese Fälle nachträglich klinisch als suspekt zu bezeichnen. Es bleiben so von 163 Fällen nur 5 = **3**%, bei denen kein klinischer Grund für die positive Konjunktivalreaktion bisher aufgefunden werden konnte (unter den von mir nicht dauernd mitbeobachteten Fällen der anderen Stationen fand sich dagegen in 30 Fällen positiver Konjunktivalreaktion nur viermal ein klinischer Anhalt).

Ergebnisse bei Suspekten.

Eine Reihe von Autoren sind in wenigen Wochen zu einem abschliessenden Urteil über den Wert der Lokalreaktionen bei Suspekten gekommen. Es erscheint dies etwas sehr gewagt, denn ein direktes Urteil kann erst in längerer Zeit gewonnen werden, wenn man von dem Gesichtspunkt ausgeht, dass sich unter den Suspekten klinisch und anatomisch Gesunde und ferner eine Reihe von Patienten befinden werden, die im ersten Stadium der Lungentuberkulose sind. Man wird daher versuchen müssen, die bei klinisch Gesunden und

[1]) Davon 9 als sogenannte Normalreaktion, 14 als sogenannte Dauerreaktion, 2 ohne nähere Notiz als positiv bezeichnet.

[2]) Diese beiden gaben kutane Normalreaktion. Der eine litt an chronischer Peritonitis, die nach dem Reaktionsergebnis wohl als tuberkulös zu betrachten ist.

An chirurgischem Material bei klinisch gesund Erscheinenden positive Kutanreaktion in ca. 45%, positive Konjunktivalreaktion in weniger als 4%.

bei Tuberkulösen des ersten Stadiums gewonnenen Ergebnisse auf die Suspekten zu übertragen.

Unsere Suspekten boten sämtlich klinisch den Verdacht auf initiale Tuberkulose (meist der Lungen) dar, der klinisch jedoch nicht gesichert werden konnte, da keine Tuberkelbazillen nachweisbar waren.

Ergebnisse bei Suspekten (74 Fälle).

	Statistik aus d. ersten Aufl.	Stat. 6a u. 17	andere Stationen	insges.
Konjunktivalreakt. und Kutanreaktion } positiv	8	6 (davon 2 kutane Dauerreaktionen) 1 × Tb. nachträgl. gefund.	17	31
Konjunktivalreakt. positiv Kutanreaktion . . . negativ		1	5	6
Konjunktivalreakt. und Kutanreaktion } negativ	4	3	11 [1])	18
Konjunktivalreakt. negativ Kutanreaktion . . . positiv	8 [1])	4	7	19
				Sa. 74 Fälle

Von 54 klinisch Suspekten haben 29 konjunktival reagiert = ca. 55%; die Mehrzahl der Fälle ist gleichzeitig der subkutanen Tuberkulininjektion unterzogen worden (s. o.)

Der Ausfall der Lokalreaktionen bei Lungentuberkulose der verschiedenen Stadien und bei Suspekten.

Wir prüften die Reaktionen in ihrer diagnostischen Bedeutung an sicher Tuberkulösen, kontrollierten ihre Spezifizität daran, ob sie bei anscheinend Gesunden negativ ausfällt und versuchten, ob sie bei Suspekten in der Lage ist, durch ihren Ausfall die Diagnose zu sichern.

Wir verfügen jetzt über ein Material von über 4000 Fällen, davon kommen ca. 3000 auf Patienten der Stadelmannschen Abteilung, welche

[1]) Hierunter zwei Sektionen: einmal fehlte dem Ergebnis der Reaktionen entsprechend Tuberkulose, einmal war trotzdem eine frische Spitzentuberkulose vorhanden (s. Abschnitt Sektionsergebnisse).

in der Zeit vom 15. IX. 1907 bis 1. IX. 1908 fast ausnahmslos mit den Reaktionen geprüft worden sind, 250 auf die chirurgische Abteilung und 483 auf Fälle meiner eigenen Praxis (Kassen- und Privatpatienten, Überweisungen von Kollegen).

Es unterliegt wohl keinen Bedenken, aus einem so grossen Material Schlussfolgerungen abzuleiten; in die statistischen Tabellen sind jedoch nur genügend lange, klinisch beobachtete Fälle aufgenommen worden. Wir teilten von Anfang an die Lungentuberkulose nach dem Turbanschen Schema in 3 Stadien, was sich als sehr zweckmässig erwiesen hat, da sich die Reaktionsergebnisse in den einzelnen Stadien sehr verschieden verhalten.

Wir bezeichnen entsprechend der Turbanschen Einleitung[1]) als

I. Stadium, ein- oder beiderseitige Spitzeninfiltrationen, kein oder nur leichtes Fieber.

II. Stadium, Infiltrationen eines oder Teile beider Oberlappen.

III. Stadium, Infiltrationen mehrerer Lappen, Kavernenbildung etc.

Am schwierigsten ist Abgrenzung von Stadium II und III. Die Mehrzahl der Heilstättenärzte bezeichnet als III, was wir noch als II rechnen. Wir bemerken, dass unter den Tuberkulösen fast nur Fälle aufgeführt sind, bei denen der Nachweis von Tuberkelbazillen gelungen

---

1) Die Turban-Gerhardtsche (kaiserl. Gesundheitsamt) Stadieneinteilung ist folgende:

R. = Rechts. L. = Links.

1. Leichte, auf kleine Bezirke eines Lappens beschränkte Erkrankungen, die z. B. an den Lungenspitzen bei Doppelseitigkeit des Falles nicht über die Schulterblattgräte und das Schlüsselbein, bei Einseitigkeit vorn nicht über die zweite Rippe hinunterreichen darf.
2. Leichte, weiter als 1., aber höchstens auf das Volumen eines Lappens oder schwerere, höchstens auf das Volumen eines halben Lappens ausgedehnte Erkrankung.
3. Alle über 2. hinausgehende Erkrankungen und alle mit erheblicher Höhlenbildung.

Unter leichter Erkrankung sind zu verstehen disseminierte Herde, die sich durch leichte Dämpfung, unreines, rauhes, abgeschwächt-vesikuläres, vesikulo-bronchiales bis broncho-vesikuläres Atmen und feinblasiges bis mittelblasiges Rasseln kundgeben.

Unter schwerer Erkrankung sind Infiltrate zu verstehen, welche an starker Dämpfung, stark abgeschwächtem („unbestimmtem"), broncho-vesikulärem bis bronchialem Atmen mit und ohne Rasseln zu erkennen sind.

Erhebliche Höhlenbildungen, die sich durch tympanitischen Höhlenschall, amphorisches Atmen, ausgebreitetes, gröber klingendes Rasseln etc. kennzeichnen, entfallen unter Stadium 3.

ist; wir wollen damit in keiner Weise bestreiten, dass es Fälle von Lungentuberkulose (besonders initiale), gibt, bei denen der Nachweis von Tb. nicht gelingt. Im allgemeinen sind solche Fälle aber als suspekte in die Statistik eingereiht worden.

Denn es gibt für die Diagnose der aktiven Lungentuberkulose nur ein Merkmal, das nicht subjektiver Anschauung unterliegt, wie die Perkussions- und Auskultationsmethoden, wie die Ergebnisse der subkutanen Tuberkulininjektion und zwar den Nachweis von Tuberkelbazillen.

Wohl darf man auch ohne den Nachweis von Tuberkelbazillen die klinische Diagnose auf Tuberkulose stellen, aber man darf nicht an solchen Fällen feststellen wollen, wie die Ergebnisse der Konjunktivalreaktion bei aktiver Tuberkulose sind. Noch weniger darf man die neuen Methoden an den Ergebnissen der Subkutaninjektion prüfen, da die Konjunktivalmethode ja dieser überlegen sein will. Dies muss an einem objektiven Vergleichsmassstab, wie es der Tuberkelbazillennachweis darstellt, entschieden werden.

Als Gesunde wurden diejenigen bezeichnet, welche das Krankenhaus oder den Arzt wegen einer klinisch nicht als tuberkulös angesehenen Affektion aufsuchten. Der Ausdruck „gesund" ist hier cum grano salis zu verstehen und bezieht sich nur auf „klinisches Freisein" von Tuberkulose.

Am meisten subjektiv ist die Definition der Suspekten. Wir haben, um einheitlich vorzugehen, nur klinische Gesichtspunkte herangezogen und nicht etwa Fälle, die nach dem Ausfall der Reaktion dann als Suspekt erschienen, unter Suspekte eingereiht, sondern unter den „Gesunden" belassen, um nicht in den Fehler zu verfallen, das Thema probandum als probatum anzusehen.

Man sieht schon hieraus, wie verschieden Statistiken je nach der grösseren oder geringeren Gewissenhaftigkeit in dieser Beziehung ausfallen können.

Es können hier auch objektive Schwierigkeiten auftauchen: ein Mann wird z. B. als klinisch gesund angesehen, zeigt positive Konjunktivalreaktion; dann wird er klinisch suspekt und schliesslich finden sich Tuberkelbazillen.

Den Begriff der Suspekten haben wir sehr eng gefasst, also z. B. nicht jede seröse Pleuritis unbekannter Ätiologie in die Rubrik der Suspekten eingereiht, wenn nicht ausser der Pleuritis an sich noch Verdachtsmomente vorlagen. Spurweise Reaktionen haben wir für die Statistik als negative angesehen, weil es nur so möglich war, die Ergebnisse kurz tabellarisch zu ordnen.

Die Ergebnisse anderer Autoren mit den Lokalreaktionen.

Die aus den Lokalreaktionen sich ergebenden Schlussfolgerungen sind allein aus unseren Befunden gezogen, nicht nur, weil das zugrunde liegende Material hierzu vollkommen ausreicht, sondern weil nur von uns die Technik im weiteren Sinne ganz nach den hier gegebenen Vorschriften durchgeführt wurde.

Die Divergenzen unserer Technik gegenüber anderen Autoren beruhen im wesentlichen in folgenden Punkten:

1. Auf der Verwendung anderer, meist viel stärkerer Tuberkulinpräparate. Die Ergebnisse dieser Autoren bei klinisch Tuberkulösen sind daher in höheren Prozentzahlen positiv, das Endurteil über die Konjunktivalmethode fällt demnach bei der Verwendung der stärkeren Präparate in bezug auf positive Ergebnisse bei Tuberkulose günstiger aus. Trotzdem bin ich nicht zu den stärkeren Präparaten übergegangen, weil die Methode hierdurch von ihrer Ungefährlichkeit verliert; ferner bei manifester Tuberkulose an ihrer prognostischen Bedeutung einbüsst, wenn man durch starke Konzentrationen eine Reaktion erzwingt[1]. Unangenehm sind nur negative Konjunktivalreaktionen in Fällen, in denen nach der klinischen Untersuchung ein dringender Suspekt vorhanden ist. Hier kann man am Tage, an dem man die negative Reaktion feststellte, am anderen Auge eine stärkere Konzentration des Präparates (2% oder 3%) in Anwendung ziehen.

   Für alle anderen Fälle möchte ich an der 1% Lösung unseres Tuberkulins Ruete-Enoch zur Ophthalmoreaktion festhalten. Es soll hiermit nicht gesagt sein, dass die 1% Lösung der Weisheit letzter Schluss sei; sie stellt aber eine Konzentration dar, die diagnostisch wertvolle Ergebnisse liefert und doch keine gefährlichen Reaktionen erzeugt.

2. Auf der diagnostischen Verwertung von Reïnstillationsergebnissen. Es ist meist aus den betreffenden Arbeiten nicht zu ersehen, wie die Fälle bei der Erstinstillation reagiert hatten, ob in das gleiche oder in das andere Auge reïnstilliert wurde und in welchem Zeitintervall (z. B. bei

[1]) Wie dies Barney und Brocke (Med. Rev. Juli 18., 1908) sehr richtig vermuten.

Eppenstein). Nach den im Abschnitt über Wiederholungsreaktionen niedergelegten Beobachtungen bedarf es keiner weiteren Ausführungen, dass Reïnstillationsresultate für die klinische Diagnose nicht verwendbar sind. Erst ganz neuerdings haben die wiederholten Hinweise, die auch speziell in in der ersten Auflage enthalten waren, den Erfolg, dass dieser Punkt mehr beachtet wird (cf. z. B. Wiens und Günther, München. med. Wochenschr. 1908).

3. Auf einer anderer Gruppierung des Materials (speziell Einordnung klinisch Suspekter unter die Tuberkulösen).

Röpke liefert für eine fehlerhafte Gruppierung ein Beispiel: es muss dies gerade darum Anführung finden, weil er in seinem Lehrbuch auch die Ophthalmoreaktion abhandelt.

Er hat die Fälle nicht wie wir, Klieneberger und Lüdke nach dem Vorhandensein von Tuberkelbazillen im Sputum geordnet. näheres siehe im Abschnitt. „Die Anwendung der lokalen Reaktionen für die Heilstätten."

4. Darauf, dass meist nicht die Kutanreaktion neben der Konjunktivalreaktion in Anwendung gezogen wird. Dieser Punkt trägt natürlich am wenigsten dazu bei, die verschiedenen Befunde schwer vergleichbar zu machen. Doch dient die Kutanreaktion zu einer wertvollon Kontrolle, die etwa vorgekommene technische Fehler (Herausdrücken des Tropfens aus dem Auge etc.) erkennen lässt. Doch muss nicht nur der Ausfall der Kutanreaktion vermerkt werden, sondern auch ihr Reaktionstypus (Normalreaktion, Dauerreaktion etc.). Dies ist selbst seitens der wenigen Autoren nicht geschehen, die beide Reaktionen nebeneinander anwandten. (Mainini, Röpke).

Nach diesen Bemerkungen fügen wir die Ergebnisse, die andere Autoren mit der Konjunktivalreaktion gemacht haben, bei, die von unserer Technik relativ wenig abgewichen sind. Auf Vollständigkeit erheben wir keinen Anspruch!

Tabelle 6. Die Ergebnisse anderer Autoren mit der Konjunktivalreaktion.

Autor	bei klinisch Gesunden		bei Suspekten		bei Tuberkulösen		spez. im I. Stad.		II. Stad.		III. Stad.		Bemerkungen
	−	+	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	
E. R. Baldwin Int. Tub.-Kongr. 08					70 %								1087 Fälle (benutzte ein eigenes Tuberkulin)
Calmette ebenda	83 %	17 %	57 %	43 %	92 %								6000 Fälle
Hegler-Nürnberg Deutsche m. W. 08 S. 398 u. 1128	128	2	20	40			3 — 37 + = 85 % +				6	10	
							95 %	+			50 %	50 %	
Levi Berl. klin. W. 08,2	29	4	8	10	92 % exkl. progr.		45 + 6?4 —						benutzte 1 % Tuberkulin
Cohn Berl. klin. W. 08	4? 178	10	23	3?6	60	26 —							
Fabian u. Knopf Berl. klin. W. 08/34	98 %	1,9 %	38,5 %	61,5 %	92,8 %								Die negativen Ergebnisse bei Tuberkulösen nur im 3. Stad.
Rosenbach Berl. klin. W. 08/18	28		2	3	16	3 —							bei Kindern; von den 3 negativen waren 2 progress.

Levy Deutsche m. W. 80	229	26	32	22	35	6							
Daus zit. bei Levy					64	2							Heilstätte
Lüdke Z. f. inn. Med. 08/29		19,5 %	62 %		73,8 %								Tuberkulöse alle mit Bazillenbefund
Damask Wien. klin. W. 08 Nr. 4.					62	1							Reïnstillation, jedoch ohne zeitlichen Zwischenraum
Barney Roger Med. Record. 18. VII. 08.	55 —	6 +	6 +	4 —	v. 190 aktiven Tuberkulosen 185 +		20	1	89	3	76	2	1 % Trockentuberkulin, fast alle als aktiv tuberk. bezeichn. zeigten Tb. im Sp.
Erlandsen Berl. klin. W. 08/38.	52 —	9 +	13 +	14 —	12								benutzte 1 % Tuberkulin
Frissel u. van Ingen Arch. of int. Med. Sept. 08.			10 +	13 —	33	11	10	1	10	6	13	4	benutzte ½ u. 1 % Trockentuberkulin
Klieneberger Deutsche m. W. 08/18	183	56	55	68 —	33	19	6	2	16	4	11	13 —	bezeichnete als Tuberkulin nur solche mit Tb. im Sputum; benutzte Tuberkulin Test Calmette
Schenk Deutsche m. W. 08/2	54	9	14	15 —	8								Technik der unserigen analog.

Tabelle 6.

Die Ergebnisse anderer Autoren mit der Konjunktivalreaktion.

Autor	bei klinisch Gesunden		bei Suspekten		bei Tuberkulösen		spez. im I. Stad.		II. Stad.		III. Stad.		Bemerkungen
	—	+	+	—	+	—	+	—	+	—	+	—	
Heinemann Münch. m. W. 08/11	53	10	22	11	20	5	18	0	2	3			
Citron Deutsche m. W. 08													
Krokiewicz							16,2%		68,7% +		39,9% +		Technik der unserigen analog.
Hans Wien. klin. W. 08 Nr. 32							90 %						benutzte 0,1 % Tuberk. Test Höchst.
19 franz. Autoren u. 5 deutsch. Autoren zusammengestellt in d. 1. Aufl. S. 58.	397	72	76	45	391	45							

Vorliegende Sektionsergebnisse im Vergleich mit dem Ausfall der Lokalreaktionen.

Wir prüfen den Ausfall der Lokalreaktionen an Sektionsergebnissen, um an ihnen zu sehen, ob die aus den klinischen Erwägungen abgeleiteten Schlussfolgerungen sich als richtig erweisen.

Man darf den Wert von Sektionen für die Lösung vorliegender Fragen nicht überschätzen. Liegt lange Zeit zwischen Anstellung der Reaktion und dem Sektionsbefund, so könnte eventuell, wie dies z. B. Röpke anführte, eine tuberkulöse Infektion hinzugekommen sein; ist wiederum die Reaktion kurz vor dem Tode angestellt, so könnten eventuell hierdurch die Resultate der Reaktion geändert werden.

Für die Konjunktivalreaktion vollends liegen nicht viele verwertbare Sektionsergebnisse vor. Denn in den Fällen, bei denen intra vitam Tuberkelbazillen nachweisbar gewesen waren, kann die Sektion keinerlei weiteren Aufschluss bringen und in den Fällen, bei denen, ohne dass sich Tuberkelbazillen nachweisen liessen, die Konjunktivalreaktion positiv war, müsste geradezu ein Unglücksfall einen plötzlichen Tod hervorrufen, wenn die Sektion einen besseren Aufschluss geben soll, als die klinische Beobachtung.

Zur Beurteilung der Bedeutung der Kutanreaktion haben die Sektionen eine grössere Bedeutung. Wir stellen aus ihnen fest, dass bei fehlender Kutan- und Konjunktivalreaktion — wenn man von progressen Phthisikern absieht, bei denen die Reaktion bekanntlich oft fehlt — bei der Sektion meist keinerlei tuberkulöse Veränderungen gefunden werden.

Bei positiver Kutan- (und fehlender Konjunktivalreaktion) werden fast stets alte abgekapselte oder verkalkte, ausgeheilte Herde in den verschiedenen Körperregionen gefunden.

Umgekehrt könnten sich bei der Sektion auch geringe tuberkulöse Veränderungen vorfinden, während die Kutan- und Konjunktivalreaktion negativ ausgefallen waren. Solche Fälle sind aber selten und finden ihre Erklärung in der Beobachtung, dass vom Herd eine Resorption von Stoffwechselprodukten zustande gekommen sein muss (vergl. Abschnitt über Anwendung der Reaktionen in der Dermatologie). Auch bei total verkreideten Herden kann die Kutanreaktion negativ sein. (Pirquet, Wiener klin. Wochenschr. 1907, 38.)

Die positiven Reaktionen zeigen ja den tuberkulösen Herd nicht direkt an, sondern auf einem Umweg, nämlich nur dann, wenn eine Umstimmung des Körpers durch den tuberkulösen Herd bewirkt worden ist, welche bewirkt, dass mit Tuberkulin eine Reaktion auftritt.

Die Sektionsergebnisse bestätigen mir vollkommen diese aus klinischen Beobachtungen gewonnenen Resultate: die Fähigkeit der Konjunktivalreaktion, aktive Herde aufzudecken und so den diagnostischen Wert der Konjunktivalmethode; die Eigenschaft der Kutanreaktion, im Gegensatz hierzu auch bei latenter Tuberkulose positiv auszufallen. Es sind nur vereinzelte Fälle, bei denen die Sektion ein divergentes Resultat[1]) ergeben hat:

In der Mehrzahl dieser Fälle mit negativem Sektionsbefund trotz positiver Kutanreaktion sind geschwollene Drüsen beobachtet worden. Man kann daher die Beweiskraft solcher negativer Befunde nicht sehr hoch einschätzen. Schon Orth hat vor vielen Jahren ja darauf hingewiesen, dass beim Fehlen makroskopischer Tuberkulose mikroskopisch Tuberkulose nachweisbar sein kann. Rabinowitsch hat 1907 (Berlin. klin. Wochenschr.) gezeigt, dass beim Fehlen der mikroskopischen Veränderungen der Tierversuch noch ein positives Resultat geben kann und A. Weber und A. Baginsky haben in ihren Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbazillen in Drüsen und Tonsillen von Kindern (welche sich bei der Obduktion als frei von Tuberkulose erwiesen hatten), in 26 Fällen im Tierversuch Tuberkelbazillen nachgewiesen. Aus der Literatur werden weiter gleiche Befunde von Kälble, Macfadyen und Macconkey, Harbitz, Rosenberger, Ipsen, Goodall, Weichselbaum und Bartel angeführt. Bartel gibt sogar an, dass er bei negativem Ausfall des Tierversuches doch noch kulturell Tuberkelbazillen nachgewiesen habe. (Wien. klin. Wochenschr. 1908. S. 1419 u. 1420.)

Es handelt sich demnach um ziemlich häufige Vorkommnisse und wer auf Grund eines negativen Sektionsbefundes einen Zweifel an der Bedeutung der Lokalreaktionen ausdrücken will, wird etwas mehr Mühe aufwenden müssen, als einen makroskopischen Sektionsbefund anzuführen[2]).

---

1) Zu den angeführten ist noch zu erwähnen für Kutan- und Konjunktivalreaktion ein Fall bei einem Säugling, für Kutanreaktion je ein Fall von Reuschel, Brückner, Ganghofer etc.

2) Wohin es führt, auf einen vereinzelten Befund die Spezifizität von Methoden anzufechten, zeigt ein Fall von Krokiewicz (Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 47), der bei einem Sepsisfall positive Widalsche Reaktion und Typhusbazillen (!) fand; er fügt Literatur bei, aus der hervorgeht, dass sein Fall nicht der einzige ist.

Zufällig rührt der Befund von demselben Krokiewicz her, der zweimal trotz positiver Konjunktivalreaktion bei der Sektion keine Tuberkulose gefunden hat. Wenn die Spezifizität der Konjunktivalreaktion von Krokiewicz nach seinen sonderbaren Befunden der des Typhusbazillus gleichgesetzt wird, habe ich keine Einwendung zu erheben.

Alles in allem geben die Sektionen eine so glänzende Bestätigung der aus den Lokalreaktionen abgeleiteten Schlussfolgerungen, dass es unverständlich ist, wie kürzlich ein Autor in bezug auf die Konjunktivalreaktion schreiben konnte. „Es gibt Autoren, welche die Nachprüfung ihrer Methoden durch die Obduktion nicht lieben.“

Wir hatten aus unserem Material auf der Stadelmannschen Abteilung vom 1. IX. 1907 bis 1. IX. 1908 etwa 239 Todesfälle. 77 davon betreffen Phthisiker, die Mehrzahl der anderen Individuen, die wenige Stunden und Tage nach der Aufnahme zum Exitus kamen und darum auch besser unberücksichtigt bleiben.

Die Sektionen der Phthisiker, soweit sie ausgeführt wurden, ergaben eine Bestätigung des Tuberkelbazillenbefundes und der von uns aus dem Reaktionsergebnis abgeleiteten diagnostischen und prognostischen Schlussfolgerungen.

Sektionsbefunde über Kutanreaktionen.

Autor	Zahl	Reaktionen		Klinisches	Sektionsbefund
Pirquet	Wien.klin.Woch. 07/38	31	31 +		tuberkul. Veränderungen, mindest. verkäste Drüsen
Pirquet	I. Tuberk.-Kongr. 08	200	68 +		66 Fälle zeigten makr. tuberkul. Veränderungen, 1 Fall pleuro perikardiale Adhäsionen
Comby	Presse méd.	58	58 —		keine Tuberkulose
	10. VII. 08	4	4 +		tuberkulöse Veränderungen
Ganghofer		43	43 —		davon 42 keine tuberkulöse Veränderungen, 1 Fall Meningitis tuberc.
		15	15 +		davon 14 × tuberkulöse Veränderungen 1 × Drüsenschwellungen
Brückner	G. f. N. u. H.	15	11 —		keine Tuberkulose
	Dresden.		4 +		2 × keine Tuberkulose
	Deutsche m. W. 08. S. 1212.	15	7 —	(Konj. Reakt. —)	keine Tuberkulose
Wolff-Eisner	1. Aufl. (exkl. Phthisiker)		8 +	(Konj. Reakt. —)	6 × alte ausgeheilte Tuberkulose 1 × frischere Tuberkulose der Spitzen bei einem Karzinomatösen 1 × makrosk. Tuberkulose nicht nachweisbar

Neue Fälle von Sektionen (exkl. Phthisiker) seit Erscheinen der ersten Auflage dieses Werkes.

Kutanreaktion	Sektion
kutan 20 —	13 × bei der Sektion kein Befund
(Konj. 20 —)	6 × Pleurit. adhaer. chron. oder seröse Pleuritis.
	1 × frische Spitzentuberkulose
kutan 2 × Spur.	Sektion kein Befund
(Konj. 1 × Sp/+)	
kutan 1 × +	Reaktion Tuberculosis caseosa apicum
(Konj. —)	(dazu 2 Fälle, die sich aber bei der Sektion als Phthise erwiesen).

Alte und neue Fälle: zusammen 38 Sektionen (exkl. Phthisiker).

Kutanreaktion	Sektion
kutan 27 —	20 × keine Tuberkulose
(Konj. 27 —)	6 × Pleur. adh. etc.
	1 × frische Spitzentuberkulose
11 +	6 alte ausgeheilte Tuberkulosen
(Konj. 10 —)	2 × frische Tuberkulosen
(Konj. 1 × Sp/+)	3 × bei makroskopischer Sektion, Tuberkulose nicht nachweisbar.

Sektionsergebnisse bei Konjunktivalreaktionen.

Aus unseren früheren Sektionen schien hervorzugehen, dass bei inaktiver oder ausgeheilter Tuberkulose die Konjunktivalreaktion fast stets negativ ausfällt. Die klinische Beobachtung der konjunktival instillierten Fälle in Verbindung mit den Sektionsergebnissen der Kutanreaktion führt zu dem gleichen Schluss, während wiederum die klinische Beobachtung der initialen Fälle von Lungentuberkulose mit Ausscheidung von Tuberkelbazillen zeigt, dass die Konjunktivalreaktion bei aktiver Tuberkulose fast stets positiv ausfällt (s. auch Erlandsen).

Krokiewicz erwähnt 2 positive Konjunktivalreaktionen ohne aktive Tuberkulose bei der Sektion (s. Anm. S. 190).

Nach Calmette (Academie de méd. 14. I. 1908) hat ausserdem Comby, ferner Letulle, Prouff, A. Marie, Eyre, Wedd, und Hertz, O. Grünbaum, Hirschler bei der Sektion Übereinstimmung zwischen dem Ergebnis der Konjunktivalreaktion und dem Sektionsbefund festgestellt.

	Zahl der Sektionen	Befund
Krokiewicz	2 Fälle mit positiv. Konjunktival-reaktion	keine Tuberkulose
Erlaudsen	4 Fälle mit positiv. Konjunktival-reaktion	Ergebnis: Tuberkulose
Calmette	55 Fälle mit positiv. Konjunktival-reaktion	49 × makroskopische Tuberkulose
I. Tub.-Kongr. 08.	4 Fälle mit negat. Reakt.	Sektion keine Tuberkulose
Ruviart S. d. biol. 07. 23. XI.	9 Fälle mit Reakt.	Sektion: Tuberkulose

Unsere Ergebnisse mit der Konjunktivalreaktion bei klinisch nicht Tuberkulösen, die zur Sektion gekommen sind, sind in der Zusammenstellung über die Ergebnisse der Kutanreaktion schon mitenthalten.

Sie waren 37 mal negativ, davon wiesen 22 bei der Sektion keinerlei Zeichen von Tuberkulose auf, 12 weitere Fälle alte abgelaufene Tuberkulose ohne klinisches Interesse.

3 mal bestand eine frischere Tuberkulose, deren Vorhandensein sie nicht enthüllt hatte, 1 mal war sie spurweise positiv, ohne dass sich bei der Sektion tuberkulöse Veränderungen fanden.

Die Sektionsbefunde bestätigen unsere auch sonst auf Grund klinischer Erwägungen ausgesprochenen Anschauungen.

1. Dass die Kutanreaktion bei aktiver und inaktiver Tuberkulose positiv ausfällt.
2. Dass auch der Kutanreaktion das Vorhandensein aktiver Herde entgehen **kann.**
3. Dass die Konjunktivalreaktion bei inaktiver Tuberkulose konstant negativ ausfällt[1]).
4. Dass auch der Konjunktivalreaktion u. U. das Vorhandensein aktiver Herde entgehen kann.

Der Ausfall der Lokalreaktionen bei Tuberkulösen, die zum Exitus gekommen sind, geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor. In allen bis auf einen Fall sind bei den betreffenden Individuen Tuberkelbazillen nachgewiesen worden; diese Sektionen zeigen für den Wert der Lokalreaktionen daher nichts, was nicht in dem betreffenden klinischen Abschnitt schon enthalten ist, doch bietet die Tabelle ein wertvolles unangreifbares Material zu dem Abschnitt, der die **Prognosenstellung** bei der Tuberkulose, speziell unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Lokalreaktionen behandelt (s. o.).

[1]) Schenk hatte gleiche Sektionsresultate. (Briefl. Mitteilung.)

1. Todesfälle bei Individuen, die klinisch als **nicht Suspekte**, Suspekte oder Stad. **I** der Lungentuberkulose angesehen

Konjunktival-reaktion		Kutanreaktion	Sektionsergebnis
1. } klin. nicht suspekt.	—	—	† Phthisis pulmon. caseosa.
2. }	+	—	† Phthisis pulmon. caseosa. Hämoptoe bei klin. Gesundheit.
3. klin. suspekt.	+	+ (Schnellreakt.)	† in 6 Wochen: Tuberkulose; Tbk. im Sputum +.
4. } klin. Tbk. I. Stad.	++	++	† in $2^1/_2$ Monaten an Hämoptoe.
5. }	+	—	† in $1^1/_2$ Monat: Cat. apicum, ferner ausgedehnte Tuberkulose der Bauchorgane.

2. Todesfälle bei Individuen, die klinisch als **Stadium II** der Tuberkulose angesehen wurden.

Konjunktivalreaktion	Kutanreaktion	Sektionsergebnis
1. +	+	† nach 3 Monaten.
2. +	+	† nach 5 Monaten an Hämoptoe.
3. —	+	† nach 3 Wochen.
4. +	—	† nach $3^1/_2$ Monaten.
5. +	—	† nach 9 Tagen.
6. Sp.	—	† nach 3 Monaten.
7. —	—	† nach 2 Monaten.
8. —	—	† nach 1 Monat.
9. Sp.	Sp.	† nach 4 Monaten.

3. Todesfälle bei Tuberkulösen des Stadium **III.**

Gruppe I. Positive Konjunktival- und Kutanreaktionen.

Konjunktivalreaktion	Kutanreaktion	Sektionsergebnis
1. —	+	† in 4 Wochen (Hämoptoe).
2. +	+	† „ 3 Wochen (Erstickung durch Hämoptoe).
3. —	+	† in 8 Wochen.
4. +	+	† „ $3^1/_2$ Monat.
5. +	+	† „ 11 Tagen.
6. +	+	† „ 4 Wochen.
7. ++	++	† „ 14 Monaten.
8. Sp.	+	† „ 4 Monaten.
9. +	Sp. } . .	† „ 1 Monat.
	— } . .	† „ 8 Tagen.
10. +	+ } . .	† „ 3 Monaten.
11. +	— } . .	† „ 10 Tagen.
	Sp.	† „ 4 Wochen.
12. +	+	† „ 6 Tagen.
13. ++	Sp.	† „ 8 Wochen.
14. Sp.	Sp.	† „ 9 Wochen.
15. —	Sp.	† „ 6 Wochen.
16. Sp.	Sp.	† „ $4^1/_2$ Monaten.
17. Sp.	Sp.	† „ 8 Tagen.
18. +	Sp.	† „ 4 Monaten.

3. Todesfälle bei Tuberkulösen des Stadium III.

Gruppe	Konjunktivalreaktion		Kutanreaktion	Sektionsergebnis
Gruppe II. Kutane Schnellreakt.	19.	+	+ (Schnellreak.)	† in 4 Wochen (miliare Aussaat).
	20.	+	+ "	† " 2 Wochen.
	21.	—	+ "	† an Hämoptoe.
	22.	+	+ "	† in 3 Wochen.
	23.	+	+ "	† " 3 Wochen.
	24.	—	+ "	† " 2 Wochen.
	25.	+	+ "	† " 9 Wochen.
	26.	+	+ "	† " 4 Monat.
	27.	Sp.	Sp. "	† " 1½ Monat.
	28.	Sp.	Sp. "	† " 2 ½ Monat.
Gruppe III. Negative Kutanreaktion.	29.	Sp.	—	† in 4 Wochen.
	30.	Sp.	—	† " 9 Wochen.
	31.	Sp.	—	† " 9 Tagen.
	32.	Sp.	—	† " 1 Monat.
	33.	Sp.	—	† " 4½ Monaten.
	34.	Sp.	—	† " 2½ Monaten.
	35.	Sp.	—	† " 3½ Monaten.
	36.	Sp.	—	† " 3 Wochen.
	37.	Sp.	—	† " 2½ Wochen.
	38.	+	—	† in 8 Wochen.
	39.	+	—	† " 11 Tagen.
	40.	+	—	† " 5 Wochen.
	41.	+	—	† " 2 Monaten.
	42.	+	—	† " 7 Wochen.
	43.	—	—	† in 8 Tagen.
	44.	—	—	† " 3 Wochen.
	45.	—	—	† " 4 "
	46.	—	—	† " 16 "
	47.	—	—	† " ½ "
	48.	—	—	† " 4 "
	49.	—	—	† " 4 "
	50.	—	—	† " 3 "
	51.	—	—	† " ½ "
	52.	—	—	† " 5 "
	53.	—	—	† " ⅓ "
	54.	—	—	† " 3 "
	55.	—	—	† " 1½ "
	56.	—	—	† " 1 "
	57.	—	—	† " 10 "
	58.	—	—	† " 6 "
	59.	—	—	† " ½ "
	60.	—	—	† " 5 "
	61.	—	—	† " 8 "
	62.	—	—	† " 12 "
	63.	—	—	† " 20 "
	64.	—	—	† " ¾ "
	65.	—	—	† " ¾ "
	66.	—	—	† " ⅓ "

Aus der tabellarischen Zusammenstellung von Individuen, die an Tuberkulose zum Exitus gekommen sind, ergibt sich der zwingende Schluss, dass die Lokalreaktionen auch bei vorhandener aktiver Tuberkulose negativ ausfallen können und zwar, wie ein Vergleich mit den klinischen Ergebnissen zeigt, besonders häufig bei solchen Individuen, die zum Exitus kommen.

Wenn man hier von einem **Versagen** der Methoden sprechen will, so versagt die Kutanreaktion häufiger als die Konjunktivalreaktion, denn von 79 Individuen, die an Tuberkulose zum Exitus kamen, haben 45 konjunktival (davon 16 spurweise) und nur 32 kutan, (davon 9 spurweise) Reaktion gezeigt.

Jedoch von einem Versagen der Reaktionen könnte nur in den Fällen die Rede sein, in denen nicht schon klinisch die Diagnose gestellt worden ist, d. h. von unseren 79 Fällen in 5 Fällen. In diesen war die Konjunktivalreaktion 4 mal, die Kutanreaktion 2 mal positiv: ein Versagen der Konjunktivalmethode ist mithin nur **1 mal** eingetreten.

In den anderen 74 Fällen tritt der prognostische Wert der fehlenden Konjunktival-, bes. der fehlenden Kutanreaktion hervor, spez. in den Fällen, die klinisch dem ersten und zweiten Stadium zugerechnet wurden, was die Sektion dann als falch erwies.

Unter Verweis auf die Ausführungen des Kapitels „Prognose" kommen wir zu folgenden Schlussfolgerungen aus unserem Material:

1. Auch beim Vorhandensein der Lokalreaktionen bei Tuberkulösen kann der Exitus eintreten [1]).
2. Das Ausbleiben der Lokalreaktionen bei manifester Tuberkulose ist von prognostisch ungünstiger Bedeutung.
3. Da in prognostisch ungünstigen Fällen die Konjunktivalreaktion relativ oft noch positiv ausfällt, kommt der **Kutanreaktion** die grössere **prognostische** Bedeutung zu. Dies gilt für den Fall, dass die Konjunktivalreaktion positiv ausfällt; ihr Fehlen hat bei sicher Tuberkulösen dieselbe prognostische Bedeutung. wie das Fehlen der Kutanreaktion.
4. Die von Teichmann und mir als Schnellreaktion bezeichnete kutane Reaktionsform hat dieselbe ungünstige prognostische Bedeutung, wie die fehlende Kutanreaktion.
5. Die prognostisch günstigen Reaktionsformen können aus Sektionsmaterial nicht erschlossen werden (s. darüber Abschnitt

---

[1]) Doch ist dies relativ selten; auch tritt in solchen Fällen auffällig oft der Tod durch ein interkurrentes Ereignis, eine Hämoptoe etc. ein.

Prognose), doch sei bemerkt, dass die von uns als prognostisch günstig erachtete Reaktionsform der Dauerreaktion in den 79 zum Exitus gekommenen Fällen nicht einmal beobachtet wurde.

Vergleich der Wertigkeit der Konjunktival- und der Kutanreaktion.

Beide Methoden sind keine Konkurrenzmethoden, die sich gegenseitig ausschliessen; in diesem Sinne wird die Frage daher nicht gestellt. Auch heute, wie von Anfang an, wenden wir beide Methoden nebeneinander an. Die von verschiedener Seite (Pirquet, Escherich, Schlossmann) gemachten Versuche, einen Gegensatz zwischen beiden Methoden zu konstruieren, haben mich nicht veranlassen können, meine auf sachlichen Erwägungen beruhende Anschauung zu verlassen, dass beide Methoden einander ergänzen. Darum bedauere ich es, dass die Mehrzahl der Anhänger der Konjunktivalmethode (z. B. zuletzt Meissen) noch immer nicht daneben die Kutanmethode zur Anwendung bringt; Mainini ist einer der wenigen, der nach dem Vorgange von Stadelmann und mir beide Methoden nebeneinander verwandte.

Bei Tuberkulösen sind die Ergebnisse beider Reaktionen nicht sehr divergent; nur speziell im dritten Stadium der Lungentuberkulose gibt die Konjunktivalmethode mehr positive Ergebnisse, als die Kutanreaktion.

Umgekehrt überwiegen bei klinisch Gesunden die positiven Kutanreaktionen; sie betragen, je nach Material, Stadt etc., differierend 50% bis 90%, gegenüber 0% bis höchstens 15% positiven Konjunktivalreaktionen. Durch die klinischen Beobachtungen und die Sektionsergebnisse wird festgestellt, dass die Kutanreaktion auch bei inaktiver Tuberkulose positiv ausfallen kann. Damit, dass die Kutanreaktion inaktive Herde anzeigt, soll nicht gesagt sein, dass nicht etwa u. U. ein kleiner Herd sich dem Nachweis entziehen kann, und hier die Kutanreaktion in der Mehrzahl der Fälle auch negativ ausfällt (cf. Abschn. Dermatologie). Wegen ihrer Eigenschaft, auch auf inaktive Herde Reaktion zu zeigen, ist die Kutanmethode zur klinischen Diagnose tuberkulöser Veränderungen beim Erwachsenen nicht verwendbar, wie gegenüber Ganghofer besonders bemerkt sei (siehe jedoch Abschnitt Kinderheilkunde).

Es zeigt die Kutanreaktion aktive (halbaktive) und inaktive Herde an, während die Konjunktivalmethode in der Form, wie ich sie anwende, nur aktive Tuberkulose anzeigt.

Eben weil die Kutanmethode unwiderleglich auch inaktive Herde anzeigt, hat ihr v. Pirquet selbst (abgesehen vom Säuglingsalter), diagnostischen Wert abgesprochen. Alle Verfasser (Bandler, Kreibich, Bartholdi und Permin, Cannata, Curschmann, Engel und Bauer, Ferrand und Lemaire, Giese, Mainini, Stadelmann und Wolff-Eisner u. a. sind sich, wie Erlandsen (Berl. klin. Wochenschrift 1908 Nr. 38) ausführt, mit v. Pirquet darin einig, dass die Kutanreaktion zu fein ist, um diagnostische Bedeutung zu haben. Nur Escherich führte im Sept. 1908 auf dem Naturforschertag im Gegensatz hierzu aus: „Es ist erfreulich, dass mit der zunehmenden Erforschung die Überlegenheit der Pirquetschen Kutanreaktion gegenüber den späteren, insbesondere gegenüber der Konjunktivalreaktion mehr und mehr anerkannt wird".

Es ist ja möglich, dass Escherichs Erfahrungen von denen der Mehrheit abweichen; nur desavouiert er selbst seinen Assistenten Pirquet, den er zu stützen gedachte, und die von diesem aus der Escherichschen Klinik publizierten Erfahrungen mit der Kutanreaktion.

Die Feststellung, dass die Konjunktivalreaktion aktive Tuberkulose anzeigt, bricht sich immer weiter Bahn; auf ihr beruht prinzipiell der klinisch diagnostische Wert der Konjunktivalmethode gegenüber der Kutan- und Subkutanmethode, auf ihr die Bedeutung, der Konjunktivalreaktion, welche als etwas prinzipiell Neues gegenüber allen anderen Tuberkulinreaktionen erscheint[1]).

Darum kommt unzweifelhaft der Konjunktivalmethode die grössere klinische Bedeutung zu. Denn der Kliniker und Arzt will wissen, ob in dem Organismus, den er zu behandeln hat, sich noch aktive tuberkulöse Herde befinden, die seine Aufmerksamkeit und sein Eingreifen erfordern; dies leistet ihm eine Methode nicht, die fast alle inaktiven, abgekapselten ausgeheilten Herde anzeigt. Ein negativer Ausfall einer Kutanreaktion hat für den Arzt natürlich eine Bedeutung.

Die Anstellung einer Kutanreaktion neben der Konjunktivalreaktion ist aber darum erwünscht, weil der positive Ausfall der Kutanprobe neben negativer Kunjunktivalreaktion auf eine inaktive Tuberkulose schliessen lässt.

Denn es ist für den Arzt durchaus nicht ohne Wert, zu wissen, ob in dem betreffenden Körper ein tuberkulöser Prozess zur Heilung gelangt ist. Bei Massenuntersuchungen über Tuberkuloseverbreitung gibt die Kutanreaktion die Möglichkeit, die Wege der Tuberkuloseinfektion zu verfolgen und die Zwischenglieder aufzufinden, die sich

1) Auf den Einwand Klienebergers, dass „dann" die Kutanreaktion als die „weitergehende" nie negativ sein dürfe, wo die Konjunktivalreaktion positiv ist (z. B. im III. Stadium der Tuberkulose) gehen wir nicht ein, da dieser Einwurf völlig unverständlich ist.

sonst dem Nachweis entzogen, da die Anwendung der gleiche Ergebnisse liefernden Subkutanreaktion häufig technisch nicht durchführbar war.

Diese unsere Anschauung, dass die Ergebnisse der Kutanreaktion im wesentlichen mit denen der Subkutanmethode übereinstimmen, wird ausser den schon Genannten vertreten von

Reuschel (Münch. med. Wochenschr. 1908 Nr. 7/8),
Hamburger (Wien. klin. Wochenschr. 1908 Nr. 12),
Lenhartz (Münch. med. Wochenschr. 1907 Nr. 48)
Aronade (Med. Klinik 1907 Nr. 51)
Juncker (Münch. med. Wochenschr. 1908 Nr. 5)
v. Pirquet (Wien. klin. Wochenschr. 1908 Nr. 25).

Schliesslich ist die Kutanmethode noch eine wertvolle Kontrollmethode für die Konjunktivalreaktion, da der negative Ausfall der Kutanreaktion bei negativer Konjunktivalreaktion dafür spricht, dass bei der Anstellung der Konjunktivalreaktion ein technischer Fehler nicht vorgekommen ist.

Der Kutanreaktion und ihrer Beobachtung kommt ausserdem noch eine grosse Bedeutung für die Beurteilung der Prognose zu (s. d.).

Die Divergenz der Kutan- und Konjunktivalreaktion erlaubt uns, verschiedene Schlussfolgerungen über aktive und inaktive Tuberkulose zu ziehen, die uns die Anstellung der einen Reaktion nicht gestatten würde. Eine negative Konjunktivalreaktion würde z. B. nicht gestatten, eine inaktive Tuberkulose ebenfalls auszuschliessen u. s. f. Die Differenz der beiden Methoden ist daher vom klinischen Standpunkt aus als eine überaus glückliche Eigenschaft zu bezeichnen.

Schwieriger ist es, die Gründe dieser Differenz nachzuweisen; ausser uns hat sich eigentlich noch niemand mit dieser wichtigen Frage beschäftigt. Wir glauben, dass die Differenz in der verschiedenen Vaskularisation und in dem verschiedenen Resorptionsvermögen der Haut und der Konjunktiva begründet ist.

In der Haut wird das eingebrachte Tuberkulin nur langsam resorbiert; es bleibt an Ort und Stelle liegen und kommt darum lokal auch noch zur Wirkung, wenn erst nach einiger Zeit die Antikörper (Lysine) an das Tuberkulin gelangen.

Auf der Konjunktiva wird das Tuberkulin sehr schnell resorbiert und es kann nur dann **lokal** zur Wirkung kommen, wenn die Antikörper **vor** der Resorption eingewirkt haben (was bei aktiver Tuberkulose eintritt, weil hier unter Einwirkung des dauernden Reizes die Antikörper in grösserer Menge im strömenden Blut vorhanden sind [s. auch im theoret. Teil]).

Einen Versuch zur Erklärung dieses Phänomens machen wir in dem Abschnitt Schlussbemerkungen.

Ob diese Erklärung das Richtige absolut trifft, vermag ich nicht zu sagen. Sie hat aber den Vorzug, dass er eine Erklärung auf gewissermassen physikalischer Basis, auf der physikalischen Differenz der Haut und der Konjunktiva aufbaut und nicht versucht, verschiedene Kräfte zum Zustandekommen der Tuberkulinwirkung auf der Haut und an der Konjunktiva anzunehmen.

Trotz der Sprache der Tatsachen will mancher Forscher nicht zugestehen, dass die Konjunktivalreaktion aktive Tuberkulose anzeige, weil kein Grund vorliegt, prinzipielle Differenzen zwischen aktiver und inaktiver Tuberkulose als vorliegend anzunehmen. Nun wohl, solche prinzipielle Differenzen liegen anscheinend auch nicht vor, aber nichts hindert uns, quantitative anzunehmen. Dass solche aber vorliegen, dafür sprechen die typischen, prompten Fieberreaktionen nach subkutaner Tuberkulininjektion bei aktiver; die atypischen, langsamen bei inaktiver Tuberkulose. Und es ist wohl möglich, hiernach anzunehmen, dass die Lyse des Tuberkulins (s. theor. Teil) d. h. die Einwirkung der Antikörper auf das Tuberkulin gerade und nur bei der aktiven Tuberkulose so schnell erfolgt, dass trotz der hier so schnellen Resorptionsmöglichkeit des Tuberkulins an der Konjunktiva eine lokale Reaktion auf der Konjunktiva entsteht.

Für diese Auffassung spricht noch eine Beobachtung, die zeigt, dass eine zu schnelle Resorption ebenfalls das Zustandekommen der lokalen Tuberkulinreaktion auf der Konjunktiva verhindert. Wir wissen, dass bei Tuberkulösen die Konjunktivalreaktion negativ sein kann. Das liegt nun bisweilen an verloren gegangener Tuberkulinempfindlichkeit. Nun haben wir aber mit Sicherheit Fälle beobachtet, wo die konjunktival einverleibte Tuberkulinmenge trotz negativer Lokalreaktion zu einer Temperatursteigerung (bei Fieberfreien) führte. Auf mangelnde Empfindlichkeit gegen Tuberkulin kann demnach die fehlende Konjunktivalreaktion n diesen Fällen nicht zurückgeführt werden, sondern nur auf zu schnelle Resorption, so dass an Stelle der erwarteten lokalen eine Allgemein-Reaktion tritt.

Die subkutane Tuberkulinreaktion und die Grundlagen ihrer diagnostischen Anwendung.

Die diagnostische Verwendung des subkutan einverleibten Tuberkulins beruht auf der grundlegenden Kochschen Beobachtung, dass Tuberkulöse auf relativ geringe Dosen von Tuberkulin eine starke Reaktion zeigen, während bei Gesunden vielfache Multipla keinerlei Wirkung ausüben. Speziell nach den Ergebnissen der noch zu besprechenden Tierversuche muss man die absolute Richtigkeit dieser Grundlage anerkennen. Wenn auch in der Literatur selbst über diesen grundlegenden Punkt keine Einheitlichkeit herrscht, wird dies durch die Schwierigkeit der Entscheidung beim Menschen bedingt, wer ist bei der ungeheuren Verbreitung der Tuberkulose (stellenweise bis zu 90% der Bevölkerung) als „gesund" anzusehen? Es mussten erst unsere ganzen Anschauungen über „Gesundsein" umgeformt werden, da wir sonst immer annehmen, dass die Majorität die Gesunden darstellen, während eben die absolute Tuberkulosefreiheit wenigstens in grossen Bevölkerungskreisen (besonders in den Städten) mehr die Ausnahme, als die Regel darstellt. Koch hat nun bei sich selbst nach einer Injektion von 0,25 ccm Tuberkulin das Auftreten von Erscheinungen beschrieben, glaubt aber, dass die auch bei Gesunden Reaktion auslösende Dosis schon bei 0,01 ccm liegt.

Es sollen nach dieser Dosis Fiebersteigerungen bis 38 Grad und darüber, Mattigkeit, leichtes Gliederziehen usw. auftreten. Doch ist es jetzt wahrscheinlich, dass es sich beim Auftreten von Reaktionen auf diese Dosis nicht um absolut Tuberkulosefreie handelt[1]).

Es sind dies zwar klinisch „Tuberkulosefreie", aber nicht absolut Gesunde im Sinne absoluter Tuberkulosefreiheit. Bei solchen Individuen hat Beck (Deutsche med. Woch. 1899, Nr. 9) unter

[1]) Man vergleiche mit diesem Standpunkt — besonders nach dem Studium der Versuche, auf denen er aufgebaut ist — die Ausführungen von Bandelier und Roepke (Lehrbuch S. 48).

„Ist die injizierte Tuberkulinmenge so klein, dass sie als Bakterienprodukt nicht toxisch zu wirken vermag, so spricht der Eintritt von Fieber für Tuberkulose. Werden aber so hohe Tuberkulindosen gewählt, dass eine toxische Wirkung möglich ist, dann wird auch der Nichttuberkulöse Fieber bekommen — infolge Giftwirkung, Toxinüberlastung." Und nur hiermit wird die Limitierung der Enddosis Tuberkulin motiviert, sonst würde auch nach Injektion von 10 mg Tuberkulin immer wieder injiziert werden.

Die beweisenden von mir angeführten Tatsachen, dass Tuberkulin kein Toxin ist, sind ohne Berücksichtigung geblieben; es ist auch zu schwer, die liebgewordene Toxinauffassung aufzugeben. Dagegen ist die entstehende Überempfindlichkeit und ihre Rückwirkung auf den diagnostischen Wert der subkutanen wiederholten Tuberkulinjektion in keiner Weise beachtet worden.

2137 Patienten (meist Rekonvaleszenten nach anderen Infektionskrankheiten) bei mehrfacher Injektion von 1—5—10 mg Tuberkulin in 54% positive Tuberkulinreaktionen bekommen und glaubt, bei diesen Patienten damit Tuberkulose aufgedeckt zu haben, die auf andere Weise nicht diagnostiziert werden konnte. Dieser Schluss wäre ganz richtig, wenn der Autor unter Berücksichtigung der bekannten Nägelischen Sektionsergebnisse nur Tuberkulose diagnostiziert hätte, nicht aber „klinische oder aktive Tuberkulose". Zu dieser Auffassung zwingen auch die Befunde anderer Autoren, wie sie z. B. Albert Fränkel an nicht tuberkulösen Kranken erhalten hat und die viel zitierten Ergebnisse des österreichischen Militärarztes Franz an gesunden Soldaten (Wien. med. Woch. 1902, Nr. 36—38).

Dass man aber berechtigt ist, auf eine positive Tuberkulinreaktion hin die Diagnose zu stellen: „hier liegt eine Tuberkulose — aktive oder inaktive vor," das zeigen mit zwingender Beweiskraft die an Tieren vorliegenden Ergebnisse. Voges hatte bei 7327 Fällen nur 2,7% Fehldiagnosen. Nocard unter 124 Fällen nur 1 Fall (weniger als 1% Fehldiagnose).

Der Vergleich von Ergebnissen der Stichreaktion, der Kutanreaktion und der Subkutanreaktion mit Sektionsbefunden gibt uns das Mittel, die Erklärung für diese positiven Reaktionen bei klinisch Nichttuberkulösen zu finden. Man braucht dazu nicht die Theorie von Müller, der zur Deutung dieser Befunde die Hypothese aufstellte, dass Tuberkulin an sich nicht spezifisch giftig sei, und dass aber bei Rekonvaleszenten eine besondere Empfindlichkeit gegen dieses Gift vorhanden sei. Eliminieren wir doch zunächst einmal solche unbegründeten Hypothesen, welche in letzter Linie die Veranlassung zu der in der Tuberkulinfrage herrschenden Verwirrung sind. Wir werden die Tuberkulinwirkung nie verstehen, wenn wir nicht daran festhalten, dass Tuberkulin beim absolut Tuberkulosefreien in praktisch in Betracht kommender Dosis und selbst in vielfachen Multiplis davon überhaupt keine Reaktion erzeugt (Meissen, Moeller, Löwenstein, Ostrowski, Internat Tuberkulosekongr. 1905, Paris u. a.).

Ein sehr wichtiges Beweismoment für die erwähnte Anschauung bildet (von den Ergebnissen der Tuberkulinreaktion an Rindern abgesehen, die eine absolute Unempfindlichkeit gesunder Tiere gegen Tuberkulin ergeben) das Verhalten der Kinder gegen Tuberkulin. Erinnern wir uns, dass bei Kindern unter 2 Jahren aktive Tuberkulose selten ist (und so gut wie niemals bei einer Sektion in diesem Alter inaktive Tuberkulose aufgefunden wird, da die Tuberkuloseinfektion in diesem Alter fast stets tödlich verläuft, so dass sie bei anderer Todesursache keinen Nebenbefund vorstellen kann).

Koch, Beck und andere behaupten, dass Kinder auf Tuberkulin viel empfindlicher sind als Erwachsene. Es ist dies, auf tuberkulöse Kinder bezogen, auch vollkommen zutreffend, aber auch nur auf diese. Es liegt hierin der Grund, warum viele Pädiater (s. Abschn. über Kinderheilkunde) subkutane

Injektionen von Tuberkulin ungern anwenden. Diese Behauptung führt aber zu der falschen Vorstellung, wenn man sie, wie es oft geschehen ist, von tuberkulösen Kindern auf Kinder überhaupt, auch auf gesunde, überträgt.

Und dies ist vollkommen irrig. Es hat z. B. Schreiber (Das Kochsche Heilverfahren. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 8) bei 40 Neugeborenen bis 5 cg Tuberkulin einspritzen können, ohne eine Spur von allgemeiner oder lokaler Reaktion zu erhalten. Das gleiche Ergebnis erzielt man bei Neugeborenen und bei jungen Kindern und Kälbern — soweit sie tuberkulosefrei sind —, auch mit der Kutan- und Konjunktivalreaktion (s. Abschn. über Kinderheilkunde). Das Ergebnis der Tuberkulininjektionen an Kindern muss also nicht zu einer Verwirrung führen, wie dies Dluski in seiner kürzlich erschienenen wertvollen Zusammenstellung über Tuberkulin glaubt, sondern führt unter Berücksichtigung der Sektionsergebnisse bei Erwachsenen und Kindern zu einer absoluten Klärung, die hoffentlich eine definitive werden wird.

Die gewonnenen Ergebnisse sind kurz zusammengefasst folgende:

1. Absolut Gesunde, Kinder und Erwachsene, Tier und Mensch, reagieren nicht auf Tuberkulin. (Conf. auch Abschnitt über Kinderheilkunde.)

2. Reaktionen auf Tuberkulin, in welcher Form es auch angewandt sei, deuten auf eine vorhandene Tuberkulose (die allerdings bei Reaktion nach kutaner, subkutaner und intrakutaner Tuberkulinanwendung eine inaktive sein kann).

3. Tuberkulin ist demnach an sich kein Reaktion auslösendes Gift, sondern wird es erst unter Mitwirkung der im Körper des einmal tuberkulös Infizierten vorhandenen Stoffe.

Wer von diesem festen Fundament die Ergebnisse der subkutanen Reaktion bei Tuberkulösen betrachtet, wird nicht in den Fehler derjenigen Autoren verfallen, die (z. T. infolge ihres Berufs als Heilstättenärzte etc. die Reaktion nur bei Tuberkulösen und Tuberkuloseverdächtigen anstellten) und eine positive Subkutanreaktion als beweisend für vorhandene klinische Tuberkulose ansahen. Wenn die Gegenproben fehlen, wird man sehr geneigt sein, bei einer Reaktion, die, wie die Subkutanprobe in 90 und mehr Prozent bei Tuberkulösen positiv ausfällt, die diagnostische Entscheidung von dem Ausfall derselben abhängig zu machen. Es wird auf diesen Punkt deshalb hier so ausführlich eingegangen, weil Roepke und Bandelier in ihrem Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und ebenso Max Wolff auf diesem nach den vorliegenden Tatsachen absolut unhaltbaren Standpunkt stehen. Ein Kliniker wie Albert Fränkel hat von vornherein infolge seines anders gearteten Materials diese irrige Deutung der Ergebnisse vermieden[1]). Noch nie hat sich

[1]) Lehrb: Spez. Path. u. Ther. der Lungenkrankh.:

bei 56 Tuberkulösen (progresse ausgeschl.)	subk. Tuberkulinreaktion in	100 %,
bei 76 Suspekten	„ „ „	92,1 %,
bei 68 klinisch Unverdächtigen	„ „ „	56 1 %.

die Gefährlichkeit einer zu weit getriebenen Spezialisierung deutlicher gezeigt, als in der Frage der Tuberkulindiagnostik.

Den gleichen Standpunkt haben schon seit längerer Zeit eine Reihe Autoren vertreten und es handelt sich jetzt nur darum, ihm endgültig zum Siege zu verhelfen (vgl. z. B. Romberg: Tuberkulös im pathologisch-anatomischen Sinne ist wohl der grösste Teil der Menschen, die Mehrzahl dieser latenten Herde heilt aber aus, auch ohne Behandlung". Cornet: „Dass der Mensch ausser bei aktiven auch bei inaktiven Herden prompt auf Tuberkulin reagiert . . etc. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 14, 15; Junker: „Alte inaktive Prozesse geben auch Reaktionen. Beiträge zur Tuberkulose Bd. 6, H. 4. Schlüter: „Auf mehr als 5 mg reagieren auch etc. . . (Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 8.)

A. Schmidt, Deutsche med. Wochenschr. 1903, Nr. 40. Positive Tuberkulinreaktion tritt auch bei Gesunden mit latenten Herden auf.

Meissen, Die Tuberkulinprobe. Heilkunde 1903, Nr. 11.

„Das Tuberkulin ist in gewissem Sinne ein zu feines Reagens, das leicht entweder zu viel oder zu wenig beweist."

Schröder, Über neue Medikamente und Nährmittel bei der Behandlung der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tub. Bd. 3. H. 1.

Das Tuberkulin gibt auf alle Herde, aktive oder inaktive, seien sie in den Lungen oder in den Drüsen, Reaktion. Er führt ferner aus, dass das Tuberkulin in betreff der Lungentuberkulose zu irrtümlichen Resultaten führt, da auf Grund solcher Diagnose ohne aktive Lungentuberkulose bereits solche Fälle zur Behandlung kommen können, die auch ohne letztere niemals wirklich erkrankt wären".

Bei der diagnostischen Benutzung von Tuberkulininjektionen rechnet man mit ca. 10% Fehldiagnosen, sowohl beim Menschen als beim Rind, d. h. es reagieren Individuen, bei denen die Sektion keine Tuberkulose ergibt, und umgekehrt reagieren solche nicht, welche bei der Sektion sich als tuberkulös erweisen. Es ist dies darum von Wichtigkeit zu wissen, weil speziell beim Rind in grossen Versuchsreihen die Möglichkeit gegeben war, das Reaktionsergebnis direkt durch die Schlachtung zu prüfen (S. Bujwid, Erfahrungen über Anwendung der Tuberkulose zur Diagnose der Rindertuberkulose. Monatsschr. f. Gesundheitspflege 1896, Nr. 3).

Bang: La lutte contre la tuberculose du bétail en Danemark, Kopenhagen 1905. Seine Versuche an 404 651 Stück Rindvieh ergaben 97 070 positive Tuberkulinreaktionen.

Der praktische in Betracht kommende Fehler bei Anwendung der Tuberkulindiagnostik ist aber geringer als 10% anzusetzen, weil unter den Nichtreagierenden sich einerseits Fälle befinden, deren fortgeschrittene Tuberkulose an der Diagnose Tuberkulose klinisch keinen Zweifel lässt, und umgekehrt die bei der Sektion als vorhanden nachgewiesene Tuberkulose so verkalkt und abgekapselt sein kann, dass sie keinerlei klinische Bedeutung beansprucht.

Man darf bei der Benützung der Tuberkulindiagnostik nicht vergessen, dass keine prinzipielle Einigkeit darüber besteht, als was denn eigentlich eine Tuberkulinreaktion aufzufassen ist. Zunächst wird vielfach vergessen, dass die Tem-

peratursteigerung nicht die Reaktion selbst ist, sondern nur ein Symptom derselben, unter Umständen allerdings das einzige, welches die stattgefundene Reaktion festzustellen gestattet. Unter diesen Umständen hat natürlich jede Festsetzung, welche Temperaturhöhe als Reaktion aufzufassen sei, etwas Schematisches. Dazu kommt noch die Gefahr, dass bei einer Reihe von Individuen durch die sogenannte Injectio vacua (d. i. entweder nur durch Einstich, oder Injektion physiologischer Kochsalzlösung) Fieber auszulösen ist.)

Trotzdem hält sich die Mehrzahl der Autoren an ein bestimmtes Mass und verlangt, um eine positive Reaktion anzunehmen, eine Temperatursteigerung von 0,5 - 0,8 Grad, Röpke eine solche von 1 Grad und Freymuth sogar von 1—1,5 Grad (diagnostische Erfahrungen mit Tuberkulin an Lungenkranken, Münch. med. Woch. 1903, Nr. 19). Auf den deutschen Vieh-Quarantänestationen wird eine Differenz von 1 Grad als beweisend angesehen, doch muss dabei die Temperatur einen bestimmten Grad (beim Rinde 39,5 Grad), überschreiten.

Die Temperaturkurve nach Tuberkulininjektionen lässt verschiedene Reaktionsformen[1]) unterscheiden. Im allgemeinen steigt bei einer typischen Tuberkulinreaktion die Temperatur innerhalb 8 bis 24 Stunden an und ist der Anstieg und meist auch der Abfall der Kurve ein steiler. (cf. die verschiedenen Typen der Tuberkulinreaktion, Kurventafel Nr. 12 u. 13).

Zur Verwertung einer solchen Temperaturreaktion müssen nun einige Vorsichtsmassregeln getroffen werden. Die Temperaturmessung nach der Injektion muss mindestens zweistündlich mit absolut exakten Thermometern und in einwandsfreier Weise erfolgen, und ebenso müssen möglichst 3 Tage lang vorher ebenfalls zweistündliche Messungen an dem Individuum angestellt worden sein und ergeben haben, dass das betreffende Individuum absolut fieberfrei ist. Und selbst bei zweistündlicher Messung ist es möglich (infolge des steilen Anstiegs und Abfalls), die Spitze der Kurve zu verpassen. Gerade diesen steilen Anstieg und Abfall (in je 4 Stunden) verlangt aber Feistmantel (Zentralbl. f. Bakt. Bd. 36, H. 2, 3) für typische Tuberkulin-Reaktionen. Andere Autoren sind mit einem steilen Anstieg 8—12 Stunden nach der Injektion, oder auch nach dem Tage, welcher der Injektion folgt, zufrieden. Daneben bestehen aber sehr divergierende Anschauungen. Frazier und Petruschky geben als typische Tuberkulinkurve umgekehrt einen allmählichen Anstieg und Abfall an. Alle diese Ungleichmässigkeiten der Tuberkulinkurve kommen tatsächlich vor. Daneben sind noch weitere Typen beschrieben, die protrahierte Tuberkulinreaktion von Schick bei Reïnjektion, umgekehrt auch wieder Überempfindlichkeit, die bei Wiederholung der Injektion in Erscheinung tritt. Andererseits kommt auch wieder Unempfindlichkeit bei Reïnjektion vor (besonders bei Rindern). Alle diese Variationen finden ihre befriedigende Erklärung erst im theoretischen Teil durch die mitgeteilten Versuche über Rezeptorenbindung (s. d.).

Es sind schon relativ geringe Temperaturschwankungen als Tuberkulinreaktionen anzusehen, wenn man nur der Messung speziell der an den vorher-

[1]) Schon 1891 haben Leichtenstein, Rosenbach, Auerbach versucht, verschiedene Reaktionstypen aufzustellen, Noisser-Lominski unterschieden sogar zwei gipflige Kurven. Es fehlte ihnen nur die Erklärung als verbindendes Glied.

gehenden Tagen absolut sicher ist; auch Lungenerscheinungen, Albuminurie, Hämaturie können an Stelle der thermischen Reaktion auftreten, was ich als „**Reaktionsäquivalent**" bezeichnen möchte.

Zur Übersicht über die verwirrende Mannigfaltigkeit der Tuberkulinreaktionstypen mögen folgende Leitsätze dienen:

1. Alle die beschriebenen differenten Formen der Temperaturkurve sind Tuberkulinreaktionen; es ist daher nicht möglich, eine typische Tuberkulinreaktion aufzustellen.
2. Die Temperaturkurve ist abhängig von 2 Faktoren, 1. von der Menge der in dem betreffenden Individuum vorhandenen aufschliessenden Stoffe und 2. von dem Zustande der vorhandenen Überempfindlichkeit, und zwar hängt sie in wesentlicher Weise von dem ersten Faktor als Determinante ab. Die gleichen Faktoren bestimmen nach den von uns vertretenen Anschauungen den verschiedenen Ablauf der Kutanreaktion.
3. Die aufschliessenden Stoffe sind bei aktiv tuberkulösen Individuen meist in grösserer Menge vorhanden; darum finden wir bei aktiver Tuberkulose häufiger prompte Reaktionen, bei inaktiver häufiger zögernde.
4. Unter Berücksichtigung von Satz 3 hat auch die Subkutanreaktion einen gewissen diagnostischen Wert zur Differenzierung von aktiver und inaktiver Tuberkulose.
5. Dieser diagnostische Wert der Subkutaninjektion kommt jedoch nur der ersten Injektion zu; bei der Wiederholung **kann** bei inaktiv Tuberkulösen die Bildung der aufschliessenden Stoffe durch die Erstinjektion angeregt sein; infolgedessen kann auf eine prompte Wiederholungsreaktion nicht die Differenzierung von aktiver und inaktiver Tuberkulose basiert werden. Bei der Reïnjektion interferiert weiter die Überempfindlichkeit und die durch Rezeptorenbildung bedingte Unempfindlichkeit (s. theor. Teil), um das Bild unübersichtlich zu machen.
6. Es muss die Injektionsdosis bei der ersten subkutanen Injektion so gross gewählt werden, dass bei aktiv Tuberkulösen eine Reaktion auftritt, ohne dass eine Wiederholung der Injektion erforderlich wird. Dies ist praktisch nicht durchführbar, da

grosse Dosen, (d. h. schon relativ grosse Dosen 3 bis 5 mg) eine Gefahr bedingen; hierin ist die Überlegenheit der Konjunktivalmethode über die Subkutanmethode für die Diagnose der aktiven Tuberkulose begründet.

Die Methodik der subkutanen Tuberkulininjektion.

Die Methodik der diagnostischen Subkutanreaktion hat vielfach gewechselt. Es ist deshalb die Zusammenfassung der Ergebnisse vor die Darstellung der Methodik gesetzt worden. Die einzelnen Autoren kommen übrigens mit den verschiedensten Verfahren zu ungefähr den gleichen Ergebnissen. Wir müssen im wesentlichen zwei differente Verfahren unterscheiden: 1. das Kochsche, (s. Beck, Deutsch. med. Woch. 1899, Nr. 9). Es wird zunächst 1 mg injiziert, und wenn Reaktion ausbleibt, 5 und 10 mg. Bandelier-Roepke haben es in der Weise modifiziert, dass sie 1, 3 und 6 mg oder 1, 3, 5, 7, 9 mg injizierten. Moeller fängt mit kleineren Dosen an, (1/10 mg) und geht bis 6 mg. Als Koch, (2. Intern. Tuberkulosekongr. London) nach subkutaner Tuberkulininjektion Überempfindlichkeitserscheinungen beobachtet[1]) hatte, änderte er in wesentlicher Weise sein Verfahren, indem er nach dem Auftreten der geringsten Reaktion die Dosis nicht steigerte, sondern sie noch einmal wiederholen liess. Die Gefahr der Tuberkulininjektion wird hierdurch sehr wesentlich vermindert.

Das zweite Verfahren besteht in der diagnostischen Anwendung viel kleinerer Dosen. Löwenstein und Rappaport gaben 1/10 mg Tuberkulin und stiegen nur bis zu 1 mg an (Mechanismus der Tuberkulin-Immunität, Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 5, H. 6). Weiter wandten Löwenstein und Kauffmann die 2—4 mal wiederholte Injektion einer kleinen Dosis von 2/10 mg an (Die Dosierung des Alttuberkulins zu diagnostischen Zwecken, Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 10, H. 1). conf. weiter Möller, Löwenstein, Ostrowsky (l. c.).

Die betreffenden Autoren erzielten mit dieser Technik ebenfalls gute Erfolge: Tuberkulöse reagierten meist schon bei der zweiten und dritten Wiederholung, während Gesunde (d. h. wahrscheinlich die inaktiv Tuberkulösen) erst bei der 7. Wiederholung Reaktion zeigten. Die Wirkung ist auf Überempfindlichkeitserscheinungen zurückzuführen; die vielfach gemachte Annahme eines

[1]) Die Empfindlichkeit des Tuberkulösen gegenüber Tuberkulin verläuft in grossen Zügen folgendermassen. Die Empfindlichkeit steigt im Verlaufe einer tuberkulösen Erkrankung erst an und fällt dann wieder ab. Löwenstein und Rappaport gaben an, dass frühe Fälle nur auf grössere Tuberkulindosen, ältere dagegen schon auf kleinere reagieren. Möller, der damalige Chef der beiden gab scheinbar umgekehrt an, dass in der Regel frisch Erkrankte auf kleine Dosen hoch reagieren. Der zwischen beiden Zitaten bestehende Widerspruch hat zu viel irrigen Auffassungen Veranlassung gegeben. cf. Neisser, Brauers Beitr. Bd. III, H. 5. Er findet durch unsere obenstehende Zusammenfassung seine Erklärung: Der Begriff „frühe Fälle“ und „frisch Erkrankte“ ist von Möller und Löwenstein in verschiedenem Sinne gebraucht worden.

Kumulationseffektes ist nicht richtig, wie daraus hervorgeht, dass bei dieser angeblichen Kumulierung bei Reïnjektion schon Dosen wirksam sind, die, auf einmal-injiziert, völlig unwirksam sein würden; durch Kumulationswirkung könnte jedoch nicht mehr als eine Additionswirkung erzielt werden.

Die Anschauungen der einzelnen Autoren differieren weiter sehr wesentlich, welche Enddosis von Tuberkulin ausreichend sei, um bei negativer Reaktion das Vorhandensein einer Tuberkulose auszuschliessen. Dass die einzelnen Autoren hier sehr verschiedener Anschauung sind, wird dadurch verständlich, dass die Wahl der Enddosis rein in ihr subjektives Ermessen gestellt ist. So hält Bandelier zur Feststellung der Tuberkulose eine zweimalige Wiederholung einer Dosis von 10 mg Tuberkulin für erforderlich, und Roepke (Zeitschr. für Tuberkul., Bd. 10, Heft 5 über diagnostische Tuberkulindosen, hält die erwähnte Methode der Tuberkulindiagnostik mit kleinen, wiederholten Tuberkulindosen für absolut unzuverlässig, weil bei ihr keine höheren Tuberkulinenddosen erreicht werden.

Eine Ablehnung der Löwensteinschen Methode a limine erscheint jedoch, wenn man überhaupt abweichend von uns wiederholte Injektionen von Tuberkulin diagnostisch in Anwendung ziehen will, nicht berechtigt, da sie als die ungefährlichste Modifikation der Subkutan-Tuberkulindiagnostik gelten muss. Soweit Tuberkulin überhaupt in Frankreich diagnostisch angewandt wurde, geschah es in dieser oder in einer ähnlichen Form. (Hutinel, Grasset und Vedel, Claisse, Souques, Cavadias, Milian und Sicard, Labbé.)

Wenn wir also glauben, dass wiederholte subkutane Tuberkulininjektionen bei der Diagnose der aktiven Tuberkulose aus den angeführten Gründen zu Fehlschlüssen führen kann, so gilt dies am wenigsten gegenüber der Löwensteinschen Methodik, bei der durch die angewandten kleinen Dosen wohl meist nur bei aktiven Tuberkulosen schon bei der zweiten Wiederholung die Überempfindlichkeit geweckt wird. Der diagnostische Fehler bei dieser Methode ist unbedingt kleiner als bei jeder der anderen Methoden, welche wiederholte Subkutaninjektionen verwendet.

Über Tuberkulinschädigungen bei subkutaner Injektion.

Wie schon erwähnt, erzeugt eine positive Tuberkulin-Subkutanreaktion neben der meist vorhandenen lokalen Stichreaktion auch Allgemein-Erscheinungen, wie Fieber, ziehende Schmerzen in den Gliedern, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Lokalerscheinungen in dem tuberkulösen Krankheitsherde, erkennbar durch vermehrte Rasselgeräusche, Zunahme oder Auftreten von Sputum etc. Diese Erscheinungen halten 1—3 Tage an; dauern sie länger, ist die Reaktion eine atypische, und diese atypischen Reaktionen führen dann ohne Übergang zu den Schädigungen über. Bei solchen hält das Fieber längere Zeit etwa 2—4 Wochen und mehr an, die sonstigen Allgemeinerscheinungen, besonders die Herdsymptome bestehen weiter fort, ja es kann sogar zu einer Propagation des Prozesses kommen

Meist kommt es in solchen Fällen nicht zum Exitus, sondern nur zu einer Progredienz des Krankheitsprozesses unter andauerndem Fieber und einsetzendem Gewichtsverlust. Die grosse Mehrzahl der beobachteten Schädigungen ist nicht veröffentlicht worden, sondern die betreffenden Ärzte haben, nachdem sie Schädigungen gesehen haben, die diagnostische subkutane Tuberkulinanwendung eingestellt. Dies ist bei der Durchsicht der aus der Literatur angeführten Schädigungen in Betracht zu ziehen.

Autor	Ort	Dosis	Art der Schädigung
Hammer	Brauers Beitr. Bd. 1, Heft 4		Todesfall mit Sektion.
Oppenheim	Berl. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 3		
Jarisch	Wien. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 50	0,002 gr	in 36 Stunden.
Köhler	Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 5, Heft 3	0,0005 gr	hoh. Fieber mit Aufregungszuständen und Trübung des Bewusstseins.
Pickert	Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 48	0,0005 gr	Patient war vor der Injektion arbeitsfähig, danach Kollaps, 3 Tage 40° Fieber, in 6 Tagen 8 Pfd. Gewichtsverlust.
Schuele	Beiträge zur Tuberkul. Bd. 2, Heft 1	0,00025 gr 0,0005 „	Milzschwellung, allgemeine Schwäche, nach 4 Woch. †.
Béla Schick	Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 2, Heft 5	0,0005 gr	nach Injektion miliare Aussaat, Kollaps, Puls 166, Respiration 64.
Kremser	Bericht über 1. und 2. Versamml. d. Tuberkuloseärzte. Berlin 1903 und 1904.	1/500 mg, 3 Tage später 1/100 mg	Aufflammen latenter Herde; Schmerzen im anscheinend gesunden Hoden, Vereiterung, Kastration!
Schröder	Jahresbericht Volksheilstätte Loslau 1902.		Periproktitis mit Abszedierung, starke Nebenhodenentzündung.
Wegner	Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 6, Heft 5.	0,001 gr	danach Rippenfellentzündung: Zusammenhang nicht absolut nachgewiesen.
Foss	Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 6, Heft 5		Hämoptoe, z. T. starke.
Nienhaus	Jahresbericht d. Basler Heilst. in Davos 1903.	0,001 gr 0,003 „ 0,004 „	Hämoptoe.

Die Zahl der Schädigungen in der Literatur ist in Wirklichkeit viel grösser; wir haben uns in der Tabelle auf diejenigen beschränkt, wo die Schädigung bei der diagnostischen Tuberkulinanwendung eingetreten ist, haben also die viel häufigeren, auf derselben Basis beruhenden therapeutischen Schädigungen fortgelassen. So schieden die berühmten Fälle von Virchow, Hansemann etc. aus. Weiter fehlen alle Fälle, in denen die Details nicht genau genug wiedergegeben sind, so dass man nicht mit absoluter Sicherheit einen technischen Fehler ausschliessen kann. Es gehören hierher die Fälle von

Kurrer (Med. Korr.-Bl. d. Württ. ärztl. Landesver. 1904, Nr. 18, Todesfall nach Bazillen-Emulsion;

Krapf, Miliartuberkulose nach Bazillen-Emulsion; Nürnb. med. Ges. in Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 18.

Pöppelmann Miliartuberkulose nach Tuberkulininjektion. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 36.

Weiseher (Zeitschr. f. Tuberk., Bd. 7, Heft 3);

Rumpf-Kremser I. und II. Tuberk.-Ärzte-Vers. 1902, 1903 und 1904, Komplikation nach Baz.-Emuls.

Jürgens (Zeitschr. f. exp. Path., Bd. 1. Heft 3);

Ewald, nach Tuberkulininjektion Miliartuberkulose und Blutsturz; Berlin. med. Ges. 21. I. 1901;

Gluzinski (Wien. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 59), nach Tuberkulininjektion Hämoptöe in der Hälfte seiner Fälle;

Rumpf, Deutsche med. Wocnenscbr. 1891 Nr. 3; Prior, Münch. med. Wochenschrift 1891, Nr. 3, nach Tuberkulininjektion Pulsus dicrotus etc., Tachycardie, nervöse Störungen etc.

Schon 1891 hat Ledermann (s. d.) 10 Todesfälle nach Tuberkulintherapie mitgeteilt, einmal nach der erstmaligen Injektion von 1 mg.

Und dabei ist uns eines nach unseren eigenen Erfahrungen ganz sicher: Die Mehrzahl der Tuberkulinschädigungen findet in der Literatur keinen Niederschlag, weil die Gegner das Verfahren es nicht oder fast nie anwenden, während die Tuberkulinanhänger die Schädigungen nicht publizieren, weil sie sie nicht auf Tuberkulinschädigungen, sondern auf Zwischenfälle im Verlaufe der Tuberkulose beziehen.

An diese Verhältnisse muss man immer denken, wenn man sich nicht durch eigene Versuche ein Bild verschafft hat und glaubt, dies aus dem Studium der Literatur zu können. Ganz anders stellt sich das Bild dar, wenn man die Umfrage an den Universitätskliniken über die Anwendung der subkutanen Tuberkulininjektion an den Universitäts-Kliniken mit berücksichtigt. s. Köhler kritische Nachlese etc. zur 4. Tuberkuloseärzteversammlung. Brauers Beiträge, Bd. 8, Heft 1.

Von 34 Heilstätten berichten 11 nichts über subkutane Tuberkulininjektionen, 4 lehnen die Verwendung ab, 8 verwenden es selten, 2 mässig häufig; von 20 deutschen akademischen Kliniken lehnen 6 die Verwendung von Tuberkulin ab, 7 verwenden es in sehr geringem Umfang, 6 in geringem Umfang. Demgegenüber stehen Bandeliers Ausführungen auf der 4. Tuberkuloseärzteversammlung und in seinem Lehrbuch. „Wer nicht ganz fest in der Verfolgung der Literatur ist, hätte glauben

können, die Literatur bewege sich nunmehr lediglich in der dogmatischen Richtung der Infallibilität des Tuberkulins“ setzt Köhler hinzu. Und Petruschky sagte wörtlich: „Die Einwände Andersdenkender verschwinden nahezu in der Literatur.“ Und dabei eine derartige Statistik, die doch nur Folge von Schädigungen, sogar bei therapeutischer Anwendung, sein kann. Wie viel mehr sind Schädigungen dann bei diagnostischer Anwendung möglich!

Wir wollen hier nur ganz kurz auf die bei Rindern nach Tuberkulininjektionen beobachteten Schädigungen zu sprechen kommen. Hess (Landw. Jahrb. d. Schweiz, Bd. 8, 1894 und 1895) hat 6 Rinder nach der Injektion an akuter Miliartuberkulose sterben sehen und glaubt, dass schlummernde Tuberkulose durch die Injektion aufwachen könne.

Das hindert natürlich nicht die diagnostische Verwendung bei Rindern, zeigt aber, dass die Tuberkulininjektion Gefahren haben kann, die unbegreiflicherweise von den genannten Autoren beim Menschen abgeleugnet werden.

Herr Departementstierarzt Struve in Altona, der als Leiter der dortigen Rinderquarantänestation wohl die grössten praktischen Erfahrungen besitzt, der jedes Jahr mehrere tausend Rinder von ihm subkutan mit Tuberkulin spritzt, bestätigte mir, dass er ebenfalls relativ häufig nach subkutaner Tuberkulininjektion miliare Aussaaten der Tuberkulose speziell auf Meningen und Peritoneum beobachtet habe. Die Tiere fingen dann 2—3 Tage nach der Injektion an einfach an den Wänden hochzusteigen. Die Schlachtung ergab, dass es sich um ganz frische Veränderungen handelte. Die Fälle sind darum so wichtig, weil hier direkt im Anschlusse an die Vornahme der Injektion das Sektionsergebnis vorliegt!

Diesen Angaben über Schädigungen nach subkutaner Tuberkulininjektion stehen ganz unvermittelt die Mitteilungen derjenigen Autoren, welche die Anhänger der subkutanen Tuberkulininjektion sind, gegenüber. Freymuth berichtet über 10000 Injektionen ohne Misserfolg, Moeller über 30000, (cf. Verein für innere Medizin am 4. März 1907) und Max Wolff, (Berl. klin. Woch. 1908, Nr. 6), der seine ambulanten Patienten (0,1—10 mg) spritzt, erklärt die „sogenannte Gefährlichkeit des Tuberkulins für ein altes Märchen. das man doch nicht wieder aufwärmen sollte.“

Es ist zwar unzweifelhaft, dass die neue Kochsche Vorschrift für Tuberkulininjektionen (bei zweifelhaften Reaktionen die Dosis nicht zu steigern), die Schädigungen vermindert; aber nicht alle Schädigungen beruhen auf falscher Technik, wie ja daraus hervorgeht, dass ein Teil derselben schon bei der ersten Injektion erfolgt. Bei einem differenten Stoffe, wie das Tuberkulin ist die Behauptung von Max Wolff etwas kühn, und gegenüber den eigenen Erfahrungen

fragt man sich erstaunt, wie eine solche Differenz der Anschauungen überhaupt möglich ist: die Technik ist doch keineswegs schwierig. Die Kontraindikationen der subkutanen Tuberkulinanwendung sind klar gekennzeichnet: (bestehendes Fieber, schwerer Diabetes, Epilepsie, Herz- und Gefässerkrankungen, kurz vorhergegangene Hämoptoe, Nierenkrankheiten). Noch am ehesten verständlich sind die Resultate von Max Wolff. Der Polikliniker sieht seine ungünstigen Fälle meist nicht wieder, und darum kann der Polikliniker bei der Entscheidung dieser Frage kein Gehör verlangen. Aber auch sonst wird der Kontrast zwischen Tuberkulinfreunden und Tuberkulingegnern nur verständlich, wenn man die Dehnbarkeit des Begriffes „Schädigung“ ins Auge fasst, der von manchen eventuell nur mit einem akut eintretenden Tod identifiziert wird. Wenn man sich vergegenwärtigt, dass bei einer Tuberkulininjektion nichts sich ereignet (aus Gründen, die wir im theoretischen Teile besprechen), was nicht im Verlaufe einer Tuberkulose sich auch einmal ereignen könnte, so hängt es ganz vom Temperamente und von der Stellungnahme zum Tuberkulin, (die zu einer Parteifrage geworden ist) ab, wie der Betreffende eine etwa auftretende Schädigung deuten will, dass dies z. B. in einem ganz besonders ausgesprochenen Einzelfalle von einem der Anhänger der Tuberkulinspritzung in der oben angedeuteten Weise geschehen ist, dafür habe ich von vertrauenswürdiger Seite Mitteilung bekommen.

Für besonders wichtig bei der Entscheidung dieser Frage möchte ich die angeführten Urteile von Veterinär-Medizinern halten, weil sie auf einer sehr grossen und stets von Sektionsergebnissen kontrollierten Erfahrung beruhen. Über solche wichtige Feststellungen kann man sich unmöglich einfach hinwegsetzen, und ein Märchen erzählt wohl mehr derjenige, der die Verantwortung auf sich nimmt, nach poliklinischen Erfahrungen die subkutane Tuberkulininjektion zu diagnostischen Zwecken für absolut gefahrlos zu erklären. Ich würde es für sehr erwünscht halten, wenn der Zeitpunkt erreicht sein würde, wo die diagnostische Tuberkulinspritzung bei ambulanten Kranken (bei Einhaltung der Kochschen Vorschrift der Injektion von 1 mg und mehr) für technisch falsch erklärt wird.

Über den Wert der Lokalreaktionen im Vergleich zur Subkutaninjektion.

Der Vergleich der Lokalreaktionen mit der Subkutanreaktion erfolgt erst an dieser Stelle, weil sonst Wiederholungen unvermeidlich gewesen wären.

Wir stehen nach dem Mitgeteilten auf dem Standpunkt, dass die auf subkutane Tuberkulininjektion folgende Reaktion eine spezifische ist, dass sie aber — speziell bei den allgemein geübten Reïnjektionen — auch bei inaktiver Tuberkulose positiv ausfällt.

Wir glaubten anfangs nicht, dass der Konjunktivalreaktion eine grössere Bedeutung zukomme, als der subkutanen Injektion. Wir nahmen nur eine Gleichwertigkeit an und wollten zeigen, dass die Konjunktivalreaktion infolge der bequemeren Anwendungsform, ihrer geringeren Gefährlichkeit und der Möglichkeit, sie auch an Fiebernden zu benutzen, den Vorzug verdiene. Wir zeigten daher in der ersten Auflage, dass in 6 Fällen mit positiver Konjunktivalreaktion, die auf Grund der klinischen Untersuchung nicht suspekt waren, die Subkutanreaktion ebenfalls positiv ausfiel. Schenck und Seiffert, Bandler, M. m. W. 1907, S. 2620, F. Levy, S. Cohn berichten über gleichliegende Fälle.

Bei schon auf Grund der klinischen Untersuchung Suspekten fand sich ebenfalls bei positiver Konjunktivalreaktion auch positive Subkutanreaktion.

So erschien der Schluss gerechtfertigt, dass da, wo eine positive Konjunktivalreaktion vorhanden ist, die Subkutanreaktion auch stets positiv ausfällt. Wer also der Subkutanreaktion hohen diagnostischen Wert zuerkennt, sieht somit die positiven Konjunktivalreaktionen in ihrer diagnostischen Bedeutung bestätigt.

Unter den seinerzeit mitgeteilten Fällen fanden sich 2, bei denen positive Subkutanreaktion bei negativer Konjunktivalreaktion sich fand. Bei weiteren Untersuchungen haben sich die Fälle so gehäuft, dass man als Gesetz aussprechen kann, dass die Subkutanreaktion meist da positiv ausfällt, wo eine positive Kutanreaktion aufgetreten ist. Die Subkutanreaktion kann sogar auch bei negativer Kutanreaktion positiv sein. Wenn wir annehmen, dass beide Reaktionen (die kutane und die subkutane) auch inaktive Tuberkulose anzeigen können, wird uns die oft vorhandene Konformität beider Reaktionsformen nicht in Erstaunen setzen.

Die grosse Literatur hat in unserer Frage mehr Verwirrung als Klärung gebracht. Immer wieder wird die Konjunktivalreaktion als nicht absolut zuverlässig bezeichnet. Halten wir uns doch an die objektiven Tatsachen. Die positive Konjunktivalreaktion geht fast stets mit einer positiven Subkutanreaktion parallel, in den Fällen, wo sich positive Konjunktivalreaktion neben negativer Subkutanreaktion fand (s. Tabellen), bestand klinisch stark begründeter Verdacht auf Tuberkulose. Im allgemeinen ist die Konjunktivalreaktion seltener positiv als die Subkutanreaktion. Ob dies unbedingt ein Fehler ist, möge man entscheiden, wenn man bedenkt, dass bis zu 60% bei Gesunden Subkutanreaktion sich findet. Trotzdem behauptet z. B. Schlossmann (Naturforschertag 1908) unbegreiflicherweise wieder einmal von neuem die Überlegenheit der Subkutanmethode über die Konjunktivalmethode! In der Flut der Publikationen scheinen wirklich gute, kritische Darstellungen, wie die z. B. von Meissen (Z. f. Tub. Bd. 13, H. 3) einfach unberücksichtigt zu bleiben, da solche Behauptungen immer wieder aufgestellt und ruhig angehört werden können. Ob nicht einzelne Fälle mit negativer Konjunktivalreaktion trotzdem Träger aktiver Tuberkulose sind, ist eine andere Frage; doch nimmt dies der positiven Reaktion nichts von ihrem diagnostischen Wert für den einzelnen Fall.

Erklärung zu den Tabellen.

Wir teilen im folgenden eine Reihe von Ergebnissen subkutaner Tuberkulininjektionen mit, um demjenigen, der das Material prüfen will, auf dem unsere Schlussfolgerungen erwachsen sind, hierzu die Möglichkeit zu geben.

Im allgemeinen wird die Subkutanreaktion als die weitergehende, (die viel häufiger positiv ist, als aktive Tuberkulose vorhanden ist), da positiv ausfallen, wo auch die Konjunktivalreaktion positiv wird. Aber ebenso, wie sich die Ergebnisse der Kutan- und Subkutanreaktion nicht absolut decken, sondern nur im allgemeinen gleichsinnig ausfallen, so ist die Konjunktivalreaktion manchmal da positiv, wo die Subkutanreaktion negativ ausfällt. Besonders interessant ist die positive Konjunktivalreaktion bei negativer Subkutanreaktion da, wo durch Tuberkelbazillennachweis die Diagnose Tuberkulose gesichert ist. Eine Reihe solcher Fälle finden sich in der Tabelle XVII zusammengestellt.

Sie zeigen eine diagnostische Überlegenheit der Konjunktivalmethode über die Subkutanmethode, selbst wenn man den zu häufigen positiven Ausfall der Subkutanmethode nicht auf das Schuldkonto stellen will.

Eine Reihe besonders interessanter Fälle von Überlegenheit der Konjunktival- über die Subkutanmethode teilen wir im folgenden mit.

Fälle von Überlegenheit d. Konjunktivalmethode über die Subkutanmethode			Subkutaninjektion von Tuberkulin	
XVII. 5548 08.	Catarrhus apicum Tbc. —	Konj.-Reakt. ++,+,——	0,001 gr verspätet 37,5° u. 37,7°	
		Kutanreakt. + +, +, Sp.	0,003 gr verspätet 37,8°. **Herdreaktion** in der Lunge.	
XVII. 4628/07.	Tubercul. pulm. Stad. I **Tbc. +**	Konj.-Reakt. +,+, Sp., Sp.	0,0005 gr —	Temperatur zeigt auch sonst Spitzen.
		Kutanreakt. Sp., Sp., ——	0,001 gr auf 37,5 0,003 gr — 0,007 gr auf 37,5	
XVII. 3933/07.	Catarrhus apicum **Tbc. +**	Konj.-Reakt. +, +, > Sp.	0,001 gr —	
		Kutanreakt. +, + > Sp.	0,003 gr — 0,005 gr auf 38,8°	

Überlegenheit der Konjunktivalmethode.			Subkutaninjektion von Tuberkulin
			Herdreaktion in der Lunge.
XVII. 5248/08.	Catarrhus apicum Tbc. +	Konj.-Reakt. +, Sp., —, —	0,001 gr —
		Kutanreakt. +, +, Sp., —	0,003 gr Temp. bis 38,3°.
3942/08.	Tubercul. pulm. Stad. I Tbc. +	Konj.-Reakt. +/++	0,001 gr —
		Kutanreakt. +/++, +++,++, ++/+	0,003 gr — 0,005 gr — 0,007 gr nach 24 St. 37,9° 0,009 gr —
VI. A 4188/08	Tubercul. pulm. Stad. I Tbc.	Konj.-Reakt. +	0,001 gr — (38° am 3. Tag) 0,003 gr —
		Kutanreak. + (Dauer)	0,005 gr 38° am 2. Tag

Wir haben noch 5 weitere derartige Fälle gesehen, bei Fehsenfeld finden sich zwei erwähnt, die wohl analog aufzufassen sind. Das die aktive Tuberkulose und damit die Überlegenheit der Konjunktivalreaktion Beweisende ist doppelt unterstrichen.

In einer Reihe von Fällen scheinen sämtliche Methoden zu versagen. Es seien folgende angeführt; bei einer Anzahl davon handelt es sich offenbar um klinische Fehldiagnosen (1,2), ungeklärt ist 3 und 4, von speziellem Interesse Fall 5 und 6.

Fälle von Versagen sämtlicher tuberkulindiagnostischer Methoden			Subkutaninjektion von Tuberkulin
1. VI. A. 3056/08.	Catarrhus apicum Tbc. —	Konj.-Reakt. — — — —	0,001 gr } —
		Kutanreakt. — — — —	0,003 gr 0,005 gr 0,007 gr } —

Fälle von Versagen sämtlicher tuberkulindiagnostischer Methoden			Ergebnis der Subkutaninjektion von Tuberkulin
2. VI. A. 2815/08.	Catarrhus apicum Tbc.	Konj.-Reakt. — — — — Kutanreakt. — — — —	0,001 gr Temp. bis 37,8°. 0,003 gr 0,005 gr 0,007 gr — 0,007 gr
3. XVII. 3776/08.	Catarrhus apicum Hämoptoe im Krankenhaus Tbc. —	Konj.-Reakt. — — — — Kutanreakt. — — — —	0,001 gr — 0,C03 gr Temp. verspätet 37,3°.
4. XVII. 37[illegible]9/08.	Catarrhus apicum Hämoptoe im Krankenhaus Tbc. —	Konj.-Reakt. — — — — Kutan- Dauerreakt.	0,001 gr — 0,003 gr Temp. verspätet 37,5°.
5. XVII. 796/08.	Simulation von Hämoptoe Tbc. —	Konj.-Reakt. — — — — Kutanreakt. — — — —	0,001 gr 0,003 gr 0,005 gr — 0,007 gr 0,009 gr
6. XVII. 1909/08.	Catarrhus apicum; im Krankenhaus starke Hämoptoe, Tbc. —	Konj.-Reakt. ++,+,+,+ Kutanreakt. +, +, —	0,001 gr 0,002 gr — 0,003 gr

Speziell im Anschluss an die letzten beiden Fälle möchte ich mitteilen, dass mir die Konjunktivalreaktion in der Privatpraxis zur schnellen Unterscheidung von Hämoptoe von harmlosen Blutbeimengungen infolge chronischen Rachenkatarrhs etc. sehr wertvolle Dienste geleistet hat, um so mehr, als ein Verdacht auf Hämoptoe bekanntlich eine genaue physikalische Untersuchung kontraindiziert.

Auffällig häufig ist nach den Tabellen bei suspekten Pleuritiden eine positive Konjunktivalreaktion bei negativer Subkutanreaktion. Nach unseren Erfahrungen möchte ich annehmen, dass bei diesen Pleuritiden die Tuberkulose doch eine ätiologische Rolle spielt. Es

müssen spezielle noch ungeklärte Verhältnisse mitwirken, dass hier die Subkutanreaktion so häufig negativ ausfällt (doch sei bemerkt, dass bei einer grossen Zahl von Pleuritiden auch die Konjunktivalreaktion negativ ausfällt). Der Ausfall der Konjunktivalreaktion bestätigt hier einen uralten ärztlichen Erfahrungssatz über die Natur und den Verlauf derartiger Pleuritiden, zu den oben erwähnten Fällen gehören jedoch noch Nr. 22, 23, 24, 25, 29 unserer grossen Tabelle, Seite 218—224. Ich füge aus dem sonstigen Material noch einige besonders markante Fälle hinzu.

Positive Konjunktivalreaktionen bei Pleuritis.			Ergebnis der Tuberkulininjektion subkutan
XVII. 1787 08.	Pleuritis exsud.	Konj.-Reakt. +, +, — Kutanreakt. +,+,+/++	0,001 gr 0,003 gr 0,005 gr 0 007 gr } —
VI. 1017/08.	Pleuritis exsud.	Konj.-Reakt. ++, ++, + Sp. Kutanreakt. +, +, +, Sp.	0,001 gr — 0,003 gr — Aufflammen der Konjunktivalreaktion. 0,003 gr — Stichreaktion.
XVII. 135/08.	Pleuritis exsud.	Konj.-Reakt. +/++, ++, +, Sp. Kutanreakt. +, +/++, + Sp.	0,001 gr — 0,003 gr — 0,005 gr Temp. bis 37,4° Stichreaktion.

Von diesen Fällen, die ja zum Teil sehr eindeutig liegen, ganz abgesehen, scheint mir aber überhaupt ein Vergleich der Konjunktivalreaktion mit der Subkutanreaktion recht schwer durchführbar, so lange man nicht weiss, was eigentlich als eine positive Subkutanreaktion zu bezeichnen ist. Oder will man, von den Wiederholungsreaktionen ganz zu schweigen, all die zahlreichen verspäteten Subkutanreaktionen als positive ansehen?

Tabelle 7. Stadelmann = Wolff-Eisner.

Klinisch suspekte Initialfälle mit subkutaner Tuberkulininjektion nach Anstellung der Lokalreaktionen geprüft

Name	Diagnose	Reaktion kutan 1. 2 3. 4. Tag	Reaktion konjunktival 1. 2. 3. 4. Tag	subkutane Tuberkulininjektion	Bemerkungen
1. Gost. (Pavillon XVII)	Catarrh. apicis. Verdacht auf Tuberkulose	Spur	Spur	reagiert erst auf 0,007 gr mit Fieber von 39,2°	Nach dieser Tuberkulininjektion tritt über der l. Spitze deutlich rauhes Atmen und Krepitation auf. Kein Sputum. Auch klinisch bleibt Patient suspekt.
2. Post. (Pavillon XVII)	Catarrh. apicis. Verdacht auf Tuberkulose	+, +, +, +	+, +, +, +	auf 0,001 gr keine Reaktion, auf 0,003 gr Fieber bis 38,2°	kein Sputum; Allgemeinbef. gut, in Lungenheilstätte eingegeben
3. Brenn. (Pavillon I)	Pleurit. exsud. auf Tuberkulose suspekt	Spätreaktion am 4. Tag +	—	auf 0,001 gr nach 6 Stunden Fieber bis 38,4°	Störung des Allgemeinbefindens; Fieber persistiert 1—2×24 Std., klingt dann ab. Es besteht eine alte tuberkulöse Knochenfistel.
4. Grützm. (Pavillon VI a)	Suspekt auf Lungentuberkulose	+I/II, +I/II +, + Sp.	+, +, +, +	auf 0,001 gr keine Reaktion, auf 0,003 gr Fieber bis 39,5°	hereditär belastet, kein Sputum.
5. Chask. (Pavillon VI a)	Hämoptöe; Infiltr. der l. Spitze	+, +, +, +	+, +, +. +	auf 0,001 gr keine Reaktion, auf 0,003 gr Fieber bis 38,6°	Fieber bald geschwunden. Im Sputum keine Tuberkelbazillen.
6. Schoss. (Pavillon VI a)	Tuberc. apic. sinistr.	Sp. +, +, + wiederh. +	— — — — wiederh. Sp.	erst auf 0,007 gr Tuberkulin Fieber 38,0°	—

7. Krüg. (Pavillon VIa)	Pleuritis Peritonitis tuberc.	Sp., Sp., Sp. Sp.	+, Sp., Sp., Sp.	nach 0,001 gr Fieber bis 39,0°	nach d. Tuberkulininjektion noch 4 Tage lang leichtes Fieber; kein Sputum, keine Erscheinungen von Lungeninfiltration.
8. 5020/08.	Catarrhus apic. dextr.	— — — —	Sp. — — —	0,001 gr Stichreaktion 0,003 „ starke Stichreakt.	Temp. v. 37 nach 36 St. auf 37,4° „ „ „ „ 12 „ „ 38°.
9. 117/08.	Pneumonia interstitialis	Sp., +, Sp., —	— — — —	0,005 gr 0,003 „ } Stichreaktion 0,001 „	keine Allgemeinreaktion.
10. Meier.	Catarrhus apicum	Sp. +, +, Sp.	Sp., Sp., Sp., Sp.	0,003 „ } Stichreaktion 0,001 „ 0,001 gr schwerst. Aufflammen der Kutanreaktion, erysipelartig	— nach 36 St. von 37° auf 37,7, erst Abfall auf 36,2, dazu Übelkeit, Kopfschmerzen.
11. 380/08.	Catarrhus apicum	— — — —	— — — —	0,001 gr . . . . 0,003 „	— nach 36 St. von 37° auf 38,6°.
12. 523/08.	Catarrhus apicum	— +, +, + Dauerreakt. 12 Tage	Sp., Sp.	0,001 „ . . . . 0,003 „ . . . . 0,005 „	— von 37° auf 36° nach 32 St. auf 37,6°. „ 37° „ 36° „ 24 „ „ 37,6°.
13. 796/08.	Hämoptoe	Sp., —, —	—, Sp., —	0,001 „ 0,003 „ } Stichreaktion 0,005 „ 0,009 „	keine Allgemeinreaktion
14. 297/08.	Catarrhus apicum	Sp., Sp., Sp. Sp./+	Sp., Sp., Sp., Sp.	0,001 „ . . . . 0,003 „ . . . . 0,005 „	v. 37° auf 35,9° nach 36 St. 37,6°. „ 36° „ 36° „ 36 „ 37,4°. „ 36,2° „ 35,8° „ 36 „ 37° nach 48 St. auf 39,4°; 14 Tage hohes Fieber; Verschlimmerung.

Tabelle 7. Stadelmann = Wolff-Eisner.

Klinisch suspekte Initialfälle mit subkutaner Tuberkulininjektion nach Anstellung der Lokalreaktionen geprüft

Name	Diagnose	Reaktion kutan 1. 2. 3. 4. Tag	Reaktion konjunktival 1. 2. 3. 4. Tag	subkutane Tuberkulininjektion	Bemerkungen
15. 3651/08.	Catarrhus apicum	Sp., Sp., +, +	Sp., Sp., Sp., Sp.	0,001 „	—
				0,003 „	von 37° nach 30 St. auf 38,2°.
				0,003 „	„ 36,2° „ 24 „ „ 37,2°.
				0,005 „	„ 37° „ 10 „ „ 37,9°.
					24 „ „ 38,5°.
16. 4997 08	Bronchitis chronica	— — — —	Sp. — — —	0,001 „	von 36,6° nach 16 St. auf 37,5°.
				0,003 „	„ 36,8° „ 13 „ „ 37,4°.
17. 4866/08.	Bronchitis	Sp., Sp., — —	— — — —	0,001 „	—
				0,003 „	v. 37° auf 36° n. 24 St. auf 37,4°.
				0,005 „	—
				0,007 „	—
18. 4137 07.	Bronchitis acuta.	Sp., Sp., +, +/++	—, Sp., Sp., Sp.	0,001 „	von 36,8° nach 48 St. auf 38°.
				0,001 „	„ 36,8° „ 24 „ „ 37,9°.
				0,003 „	„ 36,8° „ 12 „ „ 39°.
19. 81/08.	Emphysema pulmonum	— — — —	Sp., Sp., Sp., Sp.	0,001 gr	—
				0,003 „	—
				0,007 „	—
				0,009 „	—

20. 4873 08.	Catarrhus apicum Tuberkelbazillen + ? Lymphozytensputum	Sp., Sp., Sp., —	Sp., Sp., ? — —	0,001 „	. . . .	von 37° auf 38,4° (war nicht ganz fieberfrei).
				0,001 „	. . . .	
				0,003 „		—
				0,005 „	. . . .	von 36,2° auf 38°.
				0,001 „		—
				0,003 „		—
				0,005 „	Stichreaktion	
				0,007 „	Stichreaktion	—
				0,009 „	Stichreaktion	
21. 1084 08.	Pleuritis exs.	Sp., Sp., Sp, —	+ — — —	0,001 „	Stichreaktion	
				0,003 „	Stichreaktion	—
				0,005 „	Stichreaktion	
22. 1017 08.	Pleuritis exsud.	+, +, +, Sp.	++, ++, + Sp.	0,001 „		—
				0,003 „		—
				0,005 „	starke Stichreakt.	—
23. 135, 08.	Pleuritis tuberc.	+, +/++, +, Sp.	+/++, ++, +, Sp.	0,001 „		—
				0,003 „		—
				0,005 „	. . . .	von 36,2° in 14 St. auf 37,5°.
				0,005 „	Stichreaktion	—
24. 233 08.	Pleuritis tuberc.	+, Sp./+, Sp./+, +	+, +, Sp., —	0,001 „		—
				0,003 „		—
				0,005 „	. . . .	von 36° in 12 St. auf 37,9°.
25. 6053 08	Catarrhus apic. dextri	Sp, Sp., — —	+, +	0,001 „		—
				0,003 „		—
				0,005 „	. . . .	in 20 St. auf 37,7°. Aufflammen der Kutan- und Konjunktivalreakt. (vor d. Allgemeinreakt.).

Tabelle 7. Stadelmann = Wolff-Eisner.

Klinisch suspekte Initialfälle mit subkutaner Tuberkulininjektion nach Anstellung der Lokalreaktionen geprüft

Name	Diagnose	Reaktion kutan 1. 2. 3. 4. Tag	Reaktion konjunktival 1. 2. 3. 4. Tag	subkutane Tuberkulininjektion	Bemerkungen
26. 5548 08.	Catarrhus apic. (klinisch kein Befund)	+, +, +, Sp.	++, +, —	0,001 gr	von 36,8° in 8 St. auf 37,6°. „ 36 „ „ 37,8°.
				0,001 „	von 37° in 24 St. auf 38°.
				0,001 „	von 37° in 24 St. auf 37,8°. Unbehagen, 8 Tage subfebril, es tritt Sputum auf, das sonst fehlt.
27. 5601 08.	Pleuritis exsudativa	+, +, +	— — — — Wiederh. 2% am anderen Auge ++, +, — —	0,001 „	von 37,2° in 24 St. auf 39°.
				0,005 „	„ 36,4° „ 8 „ „ 38°.
28. 4199 07.	Pleurit. exs. Catarrhus apic. d.	+, +, Sp., Sp.	+, +, Sp., —	0,001 „	—
				0,003 „	von 36° in 28 St. auf 38°.
29. 3396 08.	Catarrhus apicum	— —, Sp., Sp.	—, +, Sp., —	0,001 „	vou 36,4° in 8 St. auf 36,9° in 24 St. auf 37,2°.
				0,003 gr Aufflammen der Konjunktivalreaktion	von 36,7° in 8 St. auf 38,6° in 24 St. auf 30,8°; dazwischen Abfall auf 37,2°.
30. 1300/08.	Tuberkuloseverdacht	++, ++, ++, +, Sp.	+++, ++, ++, +	0,001 gr } Aufflammen der Kutan- und Konjunktivalreakt.	von 36,3° in 24 St. auf 37,8°.
				0,003 „	„ 36,2° „ 20 „ „ 38°.
				0,003 „	„ 36,2° „ 16 „ „ 39,2°, starke Allgemeinreaktion, verschärftes Atmen über der rechten Spitze.

31. 3547/07.	Catarrhus apicis.	+	+	0,001 „ . . . . 0,003 „	von 36,3° in 8 St. auf 37,2°. „ 36,8° „ 12 „ „ 38,1°.
32. 3576/07.	Catarrhus apicum	Sp.	Sp.	0,001 „ 0,003 „ 0,005 „	— — —
33. 4569/07.	Catarrhus apicum			0,007 „	von 36,6° in 12 St. auf 39,7°.
34. 4816/08.	Catarrhus apicum	Sp., +, Sp., Sp.	Sp., +, +, Sp.	0,001 „ . . . . 0,003 „	von 36,6° in 24 St. auf 37,5°. „ 37° „ 12 „ „ 38,6°.
35. 4303/07.	Catarrhus apicum	— — — —	Sp. — — —	0,001 „	von 36,4° in 10 St. auf 38°.
36. 4666/08.	Pleuritis exsudativa	Sp., +, +, Sp.	— — — —	0,001 0,003 „	— von 37° nach 36 St. auf 38°.
37. 4018/07.	Catarrhus apicum	+, +, +, +	+, +, +, +	0,001 „ . . . . 0,003 „ . . . . 0,005 „	von 36,2° nach 24 St. auf 37,4°. do. von 36,6° nach 10 St. auf 39,7°.
38. 4567/07.	Rheum. musculosum	+, ++, ++ ++	+, +, +, +	0,001 „	von 37,2° auf 36,2° nach 24 St. auf 37,7°.
39. Sturzbach (Pavillon I)	Chlorose	Spur, +, +	Spur, Spur	auf 0,001 gr Fieber bis 38,0°	Aufflammen der alten Kutan- und Konjunktivalreaktion mit Störung des Allgemeinbefindens.
40. Lohrk. (Pavillon I)	Polyarthr. und Vit. cord.	Spätreaktion am 3. Tage +	++	auf 0,001 gr Fieber bis 38,2°	wirft kein Sputum aus.
41. Altm. (Pavillon I)	Influenza, Cystitis	Spätreaktion 4. Tag ++	+, fast ++ +, Spur	auf 0,001 gr Fieber bis 39,0°	—

Tabelle 7. Stadelmann = Wolff-Eisner.

Klinisch suspekte Initialfälle mit subkutaner Tuberkulininjektion nach Anstellung der Lokalreaktionen geprüft

Name	Diagnose	Reaktion kutan 1. 2. 3. 4. Tag	Reaktion konjunktival 1. 2. 3. 4. Tag	subkutane Tuberkulininjektion	Bemerkungen.
42. Leistitz (Pavillion VIa)	Diabetes melit.	++, ++, ++, ++	+, +, +, +	auf 0,001 gr kein Fieber, auf 0,003 gr Fieber bis 38 2°	leicht. Diabetes, keine Lungenerscheinungen, kein Husten, linke Spitze bei erneuter Untersuchung Zeichen von Katarrh
43. A. Nöth. (Pavillon XVII)	Pleurit. exsud. sinistr.	+, +, abklingend	++, +, + abklingend	auf 0,001 gr keine Reaktion, auf 0,003 gr Fieber bis 38,6°	—
44. Bürg. (Pavillon VIa)	Emphysem, chronische Bronchitis	+, +, +, +	+, ++, +, +	auf 0,005 gr Fieber bis 39,6°	—
45. Kutscher 2559/07	Anämie	+, Sp. — —	+, Sp., Sp., Sp.	0,001 gr v. 36,8° nach 32 St. auf 37,6° 0,003 gr v. 36,5° in 10 St. auf 38,6°	Aufflammen der Konjunktivalreaktion. do.

Befunde beim Vergleich der Subkutanreaktion mit den Lokalreaktionen bei Tuberkulosen mit positivem Bazillenbefund.

	klinische Diagnose				
1057/08.	Tuberc. pulm. I.	Sp., Sp., Sp., Sp.	— — — — 2%, Sp., Sp., — —	0,001 gr . . . . . . 0,003 „ . . . . . . 0,005 „ Stichreaktion 0,007 „ starke Reaktion	von 36° nach 30 St. auf 37,6°. — v. 36,8° auf 35,9 n. 30 St. auf 37,4°. „ 36,2° nach 30 St. auf 37.4°.

4628/07.	Catarrhus apicum	Sp., Sp., —, —	+, +, Sp., Sp.	0,0005 gr	—
				0,001 gr	von 36,2° in 8 St. auf 37,5°.
				0,003 "	(37,4° wird auch sonst ohne Injektion erreicht.)
				0,005 "	
				0,007 "	von 37° in 8 St. auf 37,5°.
5248/08.	Catarrhus apicum	+, +, Sp., —	+, Sp. —, —,	0,001 "	von 36,4° in 8 St. auf 37,2°. (37,2° wird auch sonst erreicht)
				0,003 "	von 36,8° in 14 St. auf 38,5.
3933/07.	Catarrhus apicis d.	+, +, > Sp., Sp.	+, +, Sp., Sp.	0,001 "	v. 37,2° auf 36 nach 36 St. auf 37,4°.
				0,003 "	do.
				0,005 "	von 37° in 24 St. auf 38,8°.
5621/08.	Pleuritis exs. tbc.	Sp., +, Sp., —	++, Sp., Sp.	0,001 "	von 36,6° in 12 St. auf 38,1°.
				0,001 "	protrochierte Reaktion bis 38,3°.
4044/07.	Catarrhus apicum	+, +, +, +, ++ Dauerreaktion	+, ++, ++	0,001 "	—
				0,003 "	von 36,6° auf 37,2° (spontan sonst meist nur 36,8°).
				0,005 "	von 37° in 12 St. auf 38°, in 24 St. auf 39,2°; danach 13 Tage hohes Fieber, vorher 2 Monate fieberfrei.
4569/07.	Catarrhus apic. Pleuritis	+, ++, +, +	+, +, Sp., Sp.	0,001 "	von 36,4° in 24 St. auf 38,3°.
Leip. (Pavillon VI a)	Pleurit exsud. sin. Tuberkulose. Stad. I.	— — — —	Sp. +	auf 0,001 gr keine Reaktion, auf 0,003 gr Fieber b. 38,2°	im Sputum Tuberkelbazillen nach wiederholtem Suchen.

Wir haben uns bei den in den Tabellen angeführten Fällen auf die Beziehung der Subkutanreaktion zur Kutan- und Konjunktivalreaktion beschränkt, weil Herr Professor Stadelmann an anderer Stelle die sonstigen aus dem Material sich ergebenden Fragen zur Diskussion zu stellen beabsichtigt.

Wir haben gesehen, dass bei Reïnstallationen, bei subkutaner wie konjunktivaler Einverleibung die Reaktionsverhältnisse geändert sind, so dass eine diagnostische Verwertung von Reïnstillationsreaktionen nicht oder nur mit Einschränkung möglich ist. Bei der Subkutanmethode wurden bisher Reïnjektionen unbedenklich und ohne Kritik zu diagnostischen Schlüssen benutzt. Es ist nun von prinzipieller und praktischer Bedeutung, dass relativ häufig positive Konjunktivalreaktionen mit positiven Reaktionen auf die erste Subkutanreaktion, negative Konjunktivalreaktionen bei Erstinstillation mit erst bei Reïnjektion positiven Subkutanreaktionen zusammenfallen. Von einem Gesetz kann infolge der verschiedenen Faktoren, die zum Zustandekommen einer Allgemeinreaktion nach Subkutaninjektion mitwirken, allerdings nicht gesprochen werden (cf. hierzu Cohn, Berl. klin. Woch. 1907, Nr. 47, wo, nach unserer Ansicht fehlerhaft, einmalige Konjunktivalinstillationen mit mehrmaligen Subkutaninjektionen in Parallele gesetzt werden).

Die Konjunktivalreaktion ist keine Konkurrenzmethode der Subkutaninjektion, sondern ihr überlegen, weil die Subkutanmethode wahllos neben aktiven auch inaktive Tuberkulosen anzeigt. Aber selbst wenn es eine Konkurrenzmethode wäre, neigt sich, von wenigen Ausnahmen (M. Wolff, Schlossmann, van Ryn) abgesehen, die Entscheidung zugunsten der Konjunktivalmethode, weil sie überhaupt ungefährlich ist, oder mindestens 10 mal ungefährlicher als eine nach allen Regeln ausgeführte diagnostische Subkutaninjektion. An Stelle vieler Hundert Zitate sei eins gesetzt, das von einem der bekanntesten Tuberkuloseforscher Amerikas, Baldwin, stammt (J. of am. med. ass. 14. XII. 1907). „The tuberkulin test, applied subcutaneously is an unpleasant method and almost comparable to general anaesthesia when employed for diagnosis.“

Es ist bisher die Konjunktivalmethode von der Mehrzahl derjenigen, die sie in grösserem Massstab angewandt haben, für ungefährlich erklärt worden. Noch niemand hat aber zahlenmässig die Gefährlichkeit der Subkutan- und Konjunktivalmethode quantitativ miteinander verglichen.

Voraussichtlich wird künftig die Subkutanmethode zu diagnostischen Zwecken nicht mehr viel angewendet werden, da für das, was sie leistet, die Kutan- und Stichreaktion einen vollen, und dabei ungefährlichen und bequemen Ersatz (beim Menschen) liefert, während für die Diagnose einer aktiven Tuberkulose die Konjunktivalreaktion unbedingt den Vorzug vor der Subkutanmethode und allen anderen Methoden verdient.

Die Beobachtung, dass die Konjunktivalreaktion besser als alle anderen Methoden aktive Tuberkulose aufdeckt — welche Anschauung

die angeführten Fälle beweisen und eine grosse Reihe von Autoren mit mir teilen —, bildet die Grundlage für die praktische Bedeutung der Konjunktivalreaktion.

Die Feststellung gründet sich auf die klinische Analyse von 4000 Fällen. Es können an der prinzipiellen Bedeutung dieser Feststellung einzelne divergente Beobachtungen, wie sie sich z. B. in der ausserordentlich sorgfältigen Arbeit von Zöppritz (Grenzgebiete der Chir. etc. Bd. 19 H. 3) nichts ändern. Aber eins darf nicht unbeachtet bleiben: diese Feststellung beruht auf empirischer Beobachtung und steht nicht auf der Basis theoretischer Voraussicht infolge Anwendung fester Gesetze.

Dies mag dem reinen Praktiker, der in wechselnder Folge die Theorien an sich vorüberziehen sieht, als ein Vorteil erscheinen, nicht aber demjenigen, der glaubt, den verbindenden Faden zwischen Tuberkuloseinfektion, Tuberkulinreaktion, Tuberkulin- und Tuberkuloseimmunität gefunden zu haben.

Es war von vornherein nicht verständlich, warum die Konjunktival- und Kutanreaktion sich gegenüber der aktiven Tuberkulose so different verhalten?

Erst jetzt kann versucht werden, eine Analyse der komplizierten hier in Betracht kommenden Verhältnisse zu geben (s. auch Schlussbemerkungen).

Warum ist es denn eigentlich so schwer, die aktive und die inaktive Tuberkulose auseinanderzuhalten? Weil bei der aktiven und inaktiven Tuberkulose die gleiche Umstimmung des Körpers vorhanden ist (wie es die Tuberkulinreaktionen zeigen), wenn auch in einer quantitativen Differenz.

Aus diesem Grunde müssen alle Methoden der Differenzierung versagen, die sich auf prinzipiellen Differenzen aufbauen und sich nicht bescheiden, die Analyse auf quantitativen Verschiedenheiten durchzuführen.

Bei der Konjunktivalreaktion liegen quantitativ günstige Verhältnisse vor, welche der Konjunktival-Reaktion den Anschein geben, dass sie eine prinzipielle Differenz zwischen aktiver und inaktiver Tuberkulose aufdeckt. Das ist aber nur scheinbar der Fall.

Darum ist es möglich, dass einmal ein Fall von inaktiver Tuberkulose positiv reagiert — die Grenzen von aktiver und inaktiver sind ja so wie so der Natur der Sache nach schwankend — aber für praktische Zwecke ist die Reaktion eindeutig und wir müssen praktisch daran festhalten, dass der positive Ausfall der Konjunktivalreaktion das Vorhandensein **aktiver** Tuberkulose anzeigt.

III. Teil.

Die Erklärung der Tuberkulinwirkung, die Tuberkuloseimmunität und die spezifische Therapie der Lungentuberkulose.

Untersuchungen über Eigenschaften der Tuberkuline.

Das Tuberkulin — die Tuberkuline.

Das Prototyp der Tuberkuline ist das von Koch zuerst bekannt gegebene sogenannte Alttuberkulin. Eine sechswöchentliche Tuberkelbazillenbouillon wird auf ein Zehntel ihres ursprünglichen Volumens bei 90[1]—100° eingeengt; hierdurch wird, je nach dem Glyzeringehalt der zur Kultur verwendeten Bouillon, eine 30—50%ige Glyzerinkonzentration erzielt, ebenso eine ziemlich starke Salzkonzentration. Durch das lange Wachstum der Kultur, ferner durch die Erwärmung, kommt eine leichte Bakterienmazeration zustande. Die Differenzen der einzelnen Alttuberkuline beruhen in Verschiedenheiten der Filtration, die entweder vor oder nach der Einengung vorgenommen wird. Das Tuberkulin Ruete-Enoch wird durch Papierfilter, das Höchster Präparat durch Chamberlandkerzen oder durch Tonfilter filtriert und enthält infolgedessen im Gegensatz zu ersterem keine mikroskopisch nachweisbaren Tuberkelbazillensplitter.

Die Neutuberkuline: T. R. und T. O. Ein weiteres Tuberkulin, das von Koch bekannt gegeben wurde, ist das sogenannte Neutuberkulin, entstanden aus dem Bestreben, nicht nur gegen Gifte zu immunisieren, sondern eine Immunisierung bei Tieren und Menschen gegen den Tuberkelbazillus überhaupt herbeizuführen, wie es mit Alttuberkulin nicht möglich gewesen war.

Die Herstellung ist folgende: es werden junge Kulturen von Tuberkelbazillen, die im Vakuum scharf getrocknet sind, in Achatmörsern solange verrieben, bis möglichst wenig intakte, färbbare Bazillen nachweisbar sind. Die gepulverten Bazillen werden mit destilliertem Wasser ca. 24 Stunden im Schüttelapparat zusammengebracht, nach Zentrifugieren (3/4 Stunden bei 4000 Umdrehungen) oder nach längerem Abstehen erhält man dann eine leicht opalisierende Flüssigkeit und einen Bodensatz. Man hat geglaubt, dass

[1]) Nach Lübbert, zit. v. Löwenstein, Hdb. d. Technik der Imm.-Forschung. G. Fischer 1908. S. 823.

der eine Teil (T. O.) die in Glyzerin löslichen, der andere Teil die unlöslichen Bestandteile der Tuberkelbazillen enthalte, dass also T. O. gleich Alttuberkulin sei. Doch ist dem nicht so, es gehen in die Emulsion die ganz fein verriebenen, in dem Bodensatz die weniger fein verriebenen Tuberkelbazillenbestandteile über. Da der Bodensatz getrocknet, verrieben, von neuem zentrifugiert und der Vorgang mehrfach wiederholt wird, so besteht zwischen T. O. und T. R. kein prinzipieller, sondern nur ein quantitativer Unterschied.

Wir haben schon oben erwähnt, dass das Alttuberkulin durch Bakterienmazeration Bazillenleibessubstanz enthält, doch nach der Art der Herstellung nur in geringen Mengen. Da Koch auf diese Bestandteile speziell Wert legte, so versuchte er zunächst, abgetötete unveränderte Tuberkelbazillen zu injizieren. Da sie (nach Kochs Annahme) infolge ihrer Fett- und Wachshüllen nicht zur Resorption gelangen, ging Koch dazu über, die Tuberkelbazillen zu zertrümmern und es entstanden die sogenannten Neutuberkuline. Es gelingt durch mehrmalige Wiederholung der Zerreibungsoperation die Bazillensubstanz in eine Reihe leicht opalisierender Lösungen überzuführen, welche unter sich vollständig gleichartig sind und mikroskopische bis ultramikroskopische Bazillenbestandteile in äusserst feiner Emulsion enthalten. Zur Konservierung wird das Präparat mit 20% Glyzerin versetzt. 1 ccm Neutuberkulin enthält die in emulsionsartige Lösung übergegangenen wirksamen Bestandtteile von 10 mg Tuberkelbazillensubstanz, conf. Wright und Ruppel (Deutsch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 5).

Ein weiteres von Koch herausgebrachtes Neutuberkulin (die Neutuberkulinbazillenemulsion von Höchst) ist ein von den Neutuberkulinen nicht prinzipiell verschiedenes Präparat. Es werden nur T. O. und T. R. nicht getrennt; man lässt die zerkleinerten Bazillen in physiologischer Kochsalzlösung sedimentieren und fügt 50% Glyzerin hinzu, so dass ein Teil Bazillen auf 100 Teile Wasser und 100 Teile Glyzerin kommen. Es enthält 1 ccm des Präparates, 5 mg der zerriebenen Tuberkelbazillen.

Weitere Tuberkulinpräparate.

Erwähnt seien kurz die Tuberkulinpräparate, die aus nicht eingeengter Kulturflüssigkeit von Tuberkelbazillen bestehen, bei denen die Tuberkelbazillen durch Filtration entfernt sind. Infolge der fehlenden Einengung entspricht 1 ccm des Präparates ceteris paribus 1/10 ccm Alttuberkulin. Wird dieses Präparat im Vakuum bei niedriger Temperatur auch auf 1/10 seines Volumes eingeengt, so entspricht 1 ccm des Präparates dann wieder 1 ccm Alttuberkulin. Eine Reihe von Autoren schreibt diesem sogenannten Filtrattuberkulin besondere Eigenschaften zu, ausgehend von der Beobachtung, dass eine Reihe bakterieller Stoffwechselprodukte durch eine Temperatur von 90—100 Grad vernichtet wird.

Von diesem Gesichtspunkte ausgehend entstanden eine Reihe von Tuberkulinen: durch 2tägige wässerige Extraktion von Tuberkelbazillenkulturen das Maraglianosche Präparat (Berl. klin. Wochenschr. 1899 Nr. 18), das Tuberkulin von Denys (Bouillon filtré) (tatsächlich nichts weiter als ein nicht eingeengtes Alttuberkulin, ebenso das Filtrattuberkulin von Detre. Das Tuberkulin Béraneck, das gleichzeitig eine Bouillonkultur plus dem Extrakt aus Tuber-

kolbazillen mit 1 % Phosphorsäure ist. Es ist sehr ungiftig, so ungiftig, dass nach Landmanns Schilderung in Brauers Beiträgen die Wirkung nur eine minimale ist.

Zu erwähnen ist weiter das von Landmann angegebene Tuberkulol von Merck in Darmstadt. Es werden Tuberkelbazillen durch Tierpassagen auf hohe Virulenz gebracht, die Kulturen durch Papierfilter filtriert, die Bakterien entfettet, zerkleinert und zunächst längere Zeit bei 40° mit physiologischer Kochsalzlösung etc. extrahiert. Die Extraktion wird bei verschiedenen Temperaturen wiederholt. Die Extraktion ist bei diesem Verfahren eine sehr schonende und ausgiebige. Im Vakuum werden die Extraktionen nachher konzentriert. Die Giftwirkung dieses Präparates ist eine höhere als die anderer Tuberkuline; es gelingt im allgemeinen mit einer relativ geringen Dosis (1 ccm der im Handel befindlichen Flüssigkeit), ein Meerschweinchen von 250 g in 4 Tagen zu töten. Die Titrierbarkeit des Präparates ist unbedingt ein Vorzug. Es ist jedoch zu erwägen, dass die wirksamen Bestandteile des Tuberkulins und der Tuberkelbazillen gegen Erhitzung eine fast unbeschränkte Resistenz aufweisen, so dass es fraglich erscheint, ob diese schonende Extraktion erforderlich ist.

Erwähnt seien ferner die Tuberkuline von Klebs:

1. das Tuberkulocidin (durch Behandlung mit Alkohol und Wismuth) sollte ein Giftstoff abgespalten werden und nur die Tuberkelbazillen zerstörende (!) Wirkung übrig bleiben.
2. Das Antiphthisin, ein durch Ausfällung mit Natriumwismut Jodid in Essigsäure und Alkohol gereinigtes Tuberkulozidin.
3. Das Tuberkulo-Proteïn, im wesentlichen gleich der Bazillenemulsion.
4. Das Tuberkulo-Sozin aus abgetöteten Tuberkelbazillen durch Glyzerinextraktion gewonnen.

Ferner die Spenglerschen Tuberculine.

Spengler steht auf dem Standpunkt der dualistischen Ätiologie der Lungentuberkulose (humaner und boviner Anteil) und ebenso auf dem Standpunkt der dualistischen Therapie. Man soll bei starker Reaktion gegen humanes Tuberkulin bovines Tuberkulin therapeutisch injizieren und umgekehrt, um die Immunität höher treiben zu können. Die Basis dieser Theorien ist eine noch sehr unsichere, cf. Schröder, Brauers Beitr. XI, 2.

Seine Präparate sind:

A. T. O. (Original Alttuberkulin) ein filtriertes, nicht eingeengtes Alttuberkulin 1 ccm = 0,1 ccm Alttuberkulin
im Vakuum 10fach eingeengt 1 ccm = 1 ccm Alttuberkulin.

P. T. O., die analogen Präparate aus Rindertuberkelbazillen.

T. B. E., humane Tuberkelbazillenemulsion.

P. E., bovine Tuberkelbazillenemulsion.

Ferner zwei Vakzine, auf die wir nicht eingehen, weil ihre Zusammensetzung nicht bekannt gegeben ist.

Solange man glaubte, dass alle diese verschiedenen Präparate etwas prinzipiell Verschiedenes darstellten, haben sie in die Tuberkulinfrage ausserordentlich viel Verwirrung hineingebracht. Sowie man sich klar wird, was man mit diesen Präparaten im Prinzip in der Hand hat, besteht natürlich keinerlei Gegenindikation, sich nach Belieben eines der vorhandenen Präparate auszusuchen.

Die Gleichheit der Tuberkuline.

Die logische Weiterführung dieser Betrachtungen endet bei der Anschauung, dass im Prinzip all die verschiedenen Tuberkuline gleichartig sind. Robert Koch ist im Gegensatz hierzu der Ansicht gewesen, dass die verschiedenen Tuberkuline prinzipiell verschiedene Präparate vorstellen, und dieser Standpunkt ist auch heute noch der allgemein herrschende. Löwenstein (1908 Handbuch der Technik der Imm. S. 843) führt noch jetzt die Kochsche Beweisführung an, welche seinerzeit die therapeutiche Überlegenheit des Neutuberkulins über das Alttuberkulin begründen sollte —, dass im Neutuberkulin alle Bestandteile der Tuberkelbazillen enthalten sind, während sich im Alttuberkulin nur die extrahierbaren befinden.

Wir können für unseren Standpunkt der Gleichheit aller Tuberkuline die Lokal- und Subkutanreaktionen anführen, die mit verschiedenen Tuberkulinen angestellt, sich im Prinzip gleichen, und nur quantitativ differierende Wirkung aufweisen (cf. Kurventafel 11); diese Differenz zeigen aber nicht nur die verschiedenen Tuberkulinpräparate, sondern in gleicher Weise auch Alttuberkuline verschiedener Fabriken, ja sogar verschiedene Fabrikationsnummern ein- und derselben Fabrik. Die für die Gleichheit der einzelnen Tuberkuline sprechenden Tatsachen sind ausführlich in verschiedenen Teilen dieses Werkes niedergelegt. Die theoretische Begründung ist darin zu sehen, dass die wirksamen Stoffe im Alttuberkulin nicht die Extraktivstoffe sind, sondern die im Neutuberkulin ebenso wie im Alttuberkulin vorhandenen mikroskopischen oder ultramikroskopischen Splitter von Tuberkelbazillenleibessubstanz.

Instinktiv haben die Praktiker dies vorausgeahnt, als sie trotz der Kochschen Empfehlungen fast ausnahmslos am Alttuberkulin festhielten. Bevor wir über eine ausreichend theoretische Begründung der Tuberkulinwirkung verfügten, hätte die Verwendung verschiedener Tuberkulinpräparate an Stelle des einen (hauptsächlich verwandten) Alttuberkulins zu noch grösserer Verwirrung geführt, als sie heute schon infolge der schwierig zu beurteilenden Verhältnisse in der Frage der therapeutischen Tuberkulinanwendung besteht; zu dieser Verwirrung haben die Publikationen der Autoren nicht wenig beigetragen, welche in dem von ihnen verwandten neuen Präparat etwas von dem anderen Tuberkulin prinzipiell Verschiedenes sahen. So kam es, dass die Anhänger der verschiedenen Tuberkulinarten sich so wenig untereinander verstanden, als ob sie verschiedene Sprachen sprächen.

Die Gleichheit der Tuberkuline geht noch über die aus mensch-

lichen Tuberkelbazillen hergestellten Präparate hinaus; darum kann man mit Bovotuberkulinen beim Menschen und mit Humantuberkulin beim Rinde Reaktionen erzielen, die sich höchstens in bezug auf die zur Wirkung erforderliche Quantität unterscheiden. Über die Wirkung von solchen, aus anderen als menschlichen Tuberkelbazillen hergestellten, Tuberkulinen liegen bisher eine Reihe von Untersuchungen vor.

So fanden Ramon und Ravaut (Soc. d. Biol. 1898) bei mit Menschentuberkelbazillen infizierten Meerschweinchen Reaktionen mit Fischtuberkelbazillentuberkulin, ebenso Krompescher mit 0,1—1 mg Säugetiertuberkulin Reaktionen bei mit Fischtuberkelbazillen infizierten Meerschweinchen und Kaninchen. Zupnik (Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 76. 1903. H. 1—3) 6 mal Reaktion mit Humantuberkulin Höchst unter 12 Tieren, die mit Tuberkelbazillen verwandten Bakterien geimpft worden waren, Feistmantel (Zentralbl. f. Bakteriol. 1902. Bd. 31. Nr. 10). Reaktionen mit Tuberkulin bei mit Streptotrix farcin geimpften Tieren und umgekehrt Reaktion mit Streptotrixgift bei Tuberkulose infizierten Tieren.

Diese Beobachtungen genügen, um die Gruppengleichheit der Reaktion der ganzen Tuberkelbazillengruppe zu begründen[1]). In gleicher Weise lassen sich wahrscheinlich auch die bei Leprösen und bei Aktinomykose beobachteten Reaktionen auf Tuberkulin zurückführen, wobei jedoch noch zu berücksichtigen ist, dass Lepra ganz besonders häufig mit Tuberkulose kompliziert ist. (Vergl. auch die Ausführungen im Abschn. über Tuberkulin-Therapie.)

Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang ist eine Arbeit von Irimescu, (Ophthalmoreaktion durch die Paratuberkuline Rev. Steintilor Med. 1907. Nr. 7 und 8). Seine Paratuberkuline, speziell die zur Anstellung der Ophthalmoreaktion waren gewonnen durch Ausfällung einer Möllerschen Thimotheebazillenkultur mit 95 %igem Alkohol. Er hat mit Paratuberkulin unter 45 Kranken 44 mal identische thermische Reaktionen erhalten, wie mit Tuberkulin, alle 45 reagierten auch konjunktival. Wer von den Patienten auf eine 1 %ige Paratuberkulinlösung nicht reagierte, zeigte dann auf 2 %ige Konzentration Reaktion; eine vorhergegangene Instillation von Tuberkulin bewirkte auch für Paratuberkulin, falls dieses zur Reïnstillation verwendet wurde, eine Überempfindlichkeit.

Die Versuche zeigen im Prinzip das gleiche in neuer Form, wie die schon erwähnten Versuche von Zupnik.

Maragliano, der die Wirkung von Alt- und Neutuberkulin für identisch hielt, hat seinerseits geglaubt, in (Soc. de biol. 1897) in Tuberkelbazillenkulturen zwei verschiedene Gifte nachweisen zu können:

---

[1]) Dagegen ist eigentlich nur eine Beobachtung von Bandelier und Röpke anzuführen, nach welcher (Lehrbuch Kurve 16) eine auf 900 mg Perlsuchttubertuberkulin nicht mehr reagierende Patientin auf ²/₁₀ mg Bazillenemulsion mit Fieber bis 39,8 reagierte, doch ist die Bazillenemulsion mit Tuberkulin nicht zu vergleichen, da es, wie meine Tierversuche ergaben, viel mehr wirksame Substanz enthält als Tuberkulin. Beweisend wären die Kurven nur, wenn solche Reaktionen nach Perlsuchttuberkulinimmunisierung auf geringe Dosen von Humantuberkulin auftreten würden.

1. ein in der Kulturflüssigkeit befindliches Toxalbumin, das thermolabil ist und beim Menschen Temperaturabfall bewirkt und
2. ein in den Bazillen enthaltenes Toxoproteïd, thermostabil und beim Menschen Temperatursteigerung bewirkend.

Köppen (Z. f. Hyg. Bd. 52 S. 111) konnte zeigen, dass diese Trennung nach der Wirkung nicht durchführbar ist[1]). Auch wir sind der Ansicht, dass diese Trennung unmöglich ist, weil Temperaturabfall und Anstieg von der Dosierung abhängt und nicht ausreicht, um Gifte zu differenzieren.

Gegenüber der allgemein herrschenden Anschauung von der Vielheit der Tuberkuline verdienen zwei Autoren angeführt zu werden, die demgegenüber auf — prinzipiell wenigstens — unitaristischem Boden stehen.

Sahli, dessen Anschauungen im Abschnitt über Tuberkulintherapie angeführt sind, und Meissen, der in einer lesenswerten kritischen Studie über Tuberkulin (Zeitschr. f. Tub. Bd. X., Heft 4) sich folgendermassen ausspricht.

„Hypothesen und Theorien sind in der Wissenschaft gewiss nötig. Aber es will doch scheinen, als ob man etwas zu sehr von der Voraussetzung ausgehe, dass das Tuberkulin helfen und heilen müsse, und dass der mangelhafte Erfolg nur in der ungenügenden Zusammensetzung oder in der unrichtigen Anwendung begründet liege. Fragen wir uns, was man mit den Tuberkulinen irgend welcher Art zu erreichen gedenkt, so kann die Antwort nur lauten: man will durch die vermehrte Zufuhr der Krankheitsgifte, die vom Erreger ausgehen oder in ihm enthalten sind, eine aktive Immunisierung herbeiführen, der Organismus soll zu genügender Erzeugung von Schutz- und Heilstoffen gezwungen werden".

Die Grundlagen der Tuberkulinwirkung.

Die Spezifität der Tuberkulinreaktionen.

Mancher zweifelt an der Spezifizität der lokalen Tuberkulinreaktionen, wenn er erfährt, dass eine Reihe von sicher tuberkulösen Individuen die Kutan- und Konjunktivalreaktion nicht geben. Wir haben nun zwar nachgewiesen, dass dies in klinischer Beziehung kein unbedingter Fehler der Reaktion ist, aber dieses Moment ist natürlich an sich nicht hinreichend, um etwaige Zweifel an der Spezifizität an der lokalen Reaktion zu beseitigen. Wenn aber dieses Argument in der Literatur häufig benutzt wird, um Zweifel gerade an der Spezifität der

[1]) Nur fand er merkwürdigerweise, dass gegen den einen Stoff noch Empfindlichkeit bestand, wenn durch Injektionen gegen den anderen vollkommene Unempfindlichkeit eingetreten war.

lokalen Tuberkulinreaktionen und speziell an der Konjunktivalreaktion zu begründen, so muss von Anfang an gleich darauf hingewiesen werden, dass bei Tuberkulösen auch trotz **subkutaner** Anwendung des Tuberkulins eine Reaktion ausbleiben kann, sowohl bei progressen Kranken, als auch sonst bei mit Tuberkulin behandelten Fällen. Es ist also erforderlich, um die Frage nach der Spezifizität der Lokalreaktionen zu entscheiden, zunächst die Frage nach der Spezifizität des Tuberkulins im allgemeinen zu klären.

Die Frage nach der Spezifizität der Tuberkulinwirkung stellt ein altes Kampffeld dar; man kann aber wohl zusammenfassend sagen, dass jetzt die Frage im Sinne der Spezifität als entschieden zu betrachten ist.

Die Spezifizität der Tuberkulinwirkung wurde in doppelter Weise angezweifelt; Tuberkulöse sollten auch auf andere Stoffe als auf Tuberkulin-Injektion reagieren und umgekehrt sollte Tuberkulin auch bei anderen Krankheiten als bei der Tuberkulose Reaktion hervorrufen. So hatte G. Sée (Bulletin de l'académie de méd. 1893) nach Nukleininjektion bei tuberkulösen Reaktionen beobachtet. Eber (Zeitscbr. f. Tiermed. Bd. 21), Freymuth[1]), Schröder[2]) nacb Eserin Physostigmin und Pilokarpin; Krehl, Mathes[3]), (Dtsch. Arcb. f. klin Med. 1894 und Zentralbl. f.inn. Med. 1895) haben nach Albumosen-Injektion die gleichen Erscbeinungen beobachtet, und bezeicbnen die Tuberkulin-Reaktion direkt als Albumosen-Reaktion und zwar sollen Phthisiker schon auf 1—10 mg reagieren, Gesunde (und zwar nur in 30%) erst auf 20 mg[4]). Hüppe (Berl. klin. Wochenschr. 1891), Römer (W. klin. Wochenschr. 1891 Nr. 48 und Klemperer (Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 20), betracbten die Tuberkulin-Reaktionen als eine Proteinwirkung, da auch andere Bakterienextrakte Tuberkulin-Reaktion geben. Doch wies Kasparek, W. med. Wochenschr. 1897) darauf hin, dass die Feberkurve nach Protein-Injektion anders verläuft als bei Tuberkulin-Injektion.

Aber abgesehen hiervon versteht man nicht, wie dieser Einwand kritiklos gegen die Spezifizität der Tuberkulin-Reaktion verwendet werden konnte; denn nicht das Fieber ist das Typische an der Tuberkulin-Reaktion, ebensowenig wie die Konjunktivitis bei der Konjunktivalreaktion, sondern das Spezifische ist darin zu sehen, dass das Fieber resp. die Konjunktivitis eben nach der Einverleibung des Tuberkulin eintritt. Gegenüber der in der Literatur bestehenden Verwirrung musste diese Selbverständlichkeit einmal mit voller Deutlichkeit ausgesprochen werden. Übrigens haben Wassermann und Bruck schon u. a. sehr richtig darauf hingewiesen, dass das Charakteristische auch der subkutanen Tuberkulin-Reaktion die Lokalreaktion am Krankbeitsherde ist, und dass das Fieber höchstens nur als ein Indikator für diese lokale Herdreaktion zu betrachten ist (nach unserer Ansicht sogar nur als eine Begleiterscheinung, die mit dem Zustandekommen einer echten Tuberkulin-Reaktion durchaus nicht in allen Fällen verbunden sein muss).

---

1) Zeitschr. f. Tuberk. Bd. II, Heft 4.

2) Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 6, H. 4.

3) Arch. f. exper. Path. Bd. 36. 1897.

4) Lüdke (Zentralbl. f. innere Med. 1908. Nr. 28) hat versucht, mit konjunktivaler Instillation von Deutero albumosen Reaktion zu erzeugen.

Neuere Forschungen haben gezeigt, dass die Temperatur bei Tuberkulösen ausserordentlich labil ist, und dass auch durch psychische Alterationen Temperatursteigerungen ausgelöst werden können, die zwischen 0,4 und 1,5 Grad liegen. Auch durch suggestive Momente ist dies zu erzielen und zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, dass die sog. Injektio vacua in einer grossen Prozentzahl bei Tuberkulösen Reaktionen ergibt. Man bekam Fiebertemperaturen nach Injektion von sterilem Wasser, von Kochsalzlösung oder sogar nach blossem Einstich mit der Spritzenkanüle. (Cf. Köhler und Beer Münch. med. Wochenschr. 1904 Nr. 48, bei denen 21,7% der Fälle bei Injectio vacua Reaktionen bekamen und Lorenz, Brauers Beitr. Bd. 5. H. 2, der bei 18,9% Reaktion erhielt, ebenso Fürst u. a.)

Es ist durchaus möglich, dass das Tuberkulin eine Albumose darstellt, ein anderer Eiweisskörper ist ja schon nach der Herstellungsweise beim Alttuberkulin als ausgeschlossen zu betrachten. Aber darum entfaltet nicht jedes Pepton die Wirkung des speziellen Tuberkulinpeptons. Die falsche Deutung ist dadurch zustande gekommen, dass man, wie es auch sonst oft geschehen ist, die auf die Einwirkung von Peptonen folgende Temperatursteigerung einfach mit der Tuberkulinwirkung identifizierte, was nach unseren früheren Ausführungen absolut unzulässig ist. Dass nach Peptoninjektion Herdreaktionen aufgetreten sind, wird nirgends in der Literatur berichtet. Und gerade die neuen Lokalreaktionen erbringen wohl den endgültigen Beweis, dass die Tuberkulinwirkung nicht identisch ist mit der eines jeden Peptons, sondern eine spezifische.

Es sind noch zwei Einwände gegen die Spezifizität der Tuberkulinwirkung zu besprechen; zunächst ist die Beobachtung zu erwähnen, dass Tuberkulöse nicht nur auf Tuberkulin, sondern auch auf Bovotuberkulin, Blindschleichentuberkulin, auf Produkte aus anderen säurefesten Bakterien etc. reagieren. Der Sprachgebrauch bezeichnet diese Produkte sehr richtig auch als Tuberkuline; es handelt sich um sogenannte Gruppenreaktionen (cf. Kapitel: Das Tuberkulin, die Tuberkuline und die Gleichheit der Tuberkuline, S. 228—233).

Von grösserer Bedeutung ist der Einwand, dass nicht nur Tuberkulöse, sondern auch Individuen, die an anderen Infektionskrankheiten leiden, auf Injektion von Tuberkulin reagieren.

Man muss die zahlreichen in der Literatur vorhandenen Mitteilungen in zwei Gruppen teilen, denen eine durchaus verschiedene Bedeutung zukommt.

Bei der ersten Gruppe handelt es sich wahrscheinlich um Fehlschlüsse, die in der grossen Verbreitung der Tuberkulose ihre Erklärung finden. Wenn von Gesunden auf subkutane Tuberkulininjektion 60% reagieren, so kann es leicht vorkommen, dass eine grössere Anzahl einer bestimmten Krankengruppe reagiert. Wie

leicht ist da eine irrige Behauptung aufgestellt, die dann in der Literatur immer weiter geschleppt wird. Dies gilt besonders für den Typhus; wir kommen anlässlich der Konjunktivalreaktion noch auf diesen Spezialfall zurück. Sonst handelt es sich in diesen Fällen fast ausnahmslos um positive Subkutanreaktionen als Folge vorhandener inaktiver Tuberkulose.

Anders verhält es sich mit den positiven Tuberkulinreaktionen, die bei Lepra, Aktinomykose etc. beobachtet werden. Bei diesen Krankheiten tritt wahrscheinlich aus der gleichen Ursache auf Tuberkulin eine Reaktion ein, wie bei Tuberkulösen auf die verschiedenen Tuberkuline; die Differenzen der Reaktionen sind rein quantitative: die Reaktion beruht auf der Verwandtschaft der in Betracht kommenden Erreger mit den Tuberkelbazillen und ist eine Gruppenreaktion.

Über positive Tuberkulin-Reaktion bei Aktinomykose berichten Billroth und Eiselsberg,

bei Lepra: Babes und Kalindero, Deutsche med. Wochenschr. 1891.
Kaposi, Wiener klin. Rundschau 1891.
Schwarz, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 29.
Frühast, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 36—38.
Kartulis, Deutsche med. Wochenschr. 1891.
Daniellsen, Monatsh. f. prakt. Derm. 1891, Heft 3—4.
Strauss, Le mércredi méd. T. 32. 1893.
Azoulay La médecine moderne 1893, Nr. 41.
Anurik u. andere Autoren cf. l. c. Feistmantel.

Die Spezifizität der Tuberkulinwirkung überhaupt halten wir durch die Sektionen am Mensch und Tier für erwiesen. (Konf. Abschnitt über die diagnostische Verwertung der subkutanen Tuberkulinreaktion.) Und darum ist es von den Einwänden gegen die Spezifizität des Tuberkulins überhaupt es in letzter Zeit recht still geworden, die Einwände richten sich meist nur noch gegen die lokalen Tuberkulinreaktionen.

In neuerer Zeit wird daher die **Frage nach der Spezifizität der Lokalreaktionen** vielfach diskutiert. Folgende Bedenken werden von den verschiedensten Seiten gegen Spezifizität dieser Reaktionen vorgebracht, die sich zum Teile mit den schon früher bei der subkutanen Tuberkulinreaktion widerlegten decken.

1. Dass man anscheinend gleiche Reaktionen mit anderen bakteriellen Giften erzeugen kann,

2. dass klinisch Gesunde (resp. an andern Krankheiten Leidende) doch die Konjunktival- und Kutanreaktion geben können,

3. dass umgekehrt sicher Tuberkulöse u. U. negative Reaktionen aufweisen,

4. dass bei anderen Infektionskrankheiten, speziell bei Typhus und Gelenkrheumatismus positive Konjunktivalreaktionen beobachtet

werden, und dass anscheinend diese Anschauungen noch eine experimentelle Stütze in den Versuchen von Arloing besitzen, der bei mit Toxin oder Bakterien injizierten Tieren (Kaninchen) und Pferden positive Konjunktivalreaktion mit Tuberkulin beobachtet hat.

ad 1. Entz kommt auf Grund der Tatsache, dass viele Individuen auf verschiedene Giftstoffe lokal reagieren (z. B. auf Typhusgift, Paratyphusgift, Choleragift, Rauschbrandgift, nach Lincke auch noch auf Koligift), zu dem Schlusse, dass in analoger Weise die Tuberkulinwirkung als eine „Toxinwirkung" aufzufassen sei, als ein örtlicher reaktiver Vorgang der Haut gegen das eingebrachte Gift, ein Vorgang, dem egliche Spezifizität abzusprechen sei.

Es basiert diese Anschauung zunächst auf der Beobachtung von Schick, dass auf Diphtheriegift die Mehrzahl der damit geimpften Individuen kutan reagiert. Die gleiche Beobachtung hat übrigens Tschiskowski in Kasan (Graefes Archiv Bd. 68 Heft 1) für konjunktivale Instillationen von Diphtherietoxin gemacht.

Es reagieren übrigens mehr Erwachsene, als Diphtheriekranke Kinder auf die kutane Einverleibung von Diphtheriegift, was darauf hinweist, dass es sich nicht um eine durch den Krankheitsprozess erworbene Empfindlichkeit handelt. Dass diphtheriekranke Kinder auf das Gift trotz grosser Antitoxininjektionen (3—5000 Einheiten) reagierten, erklärt sich wohl dadurch, dass das Toxin bei der lokalen Einverleibung am Orte der Einwirkung über das lokal vorhandene Antitoxin überwiegt.

Es ist diese kutane Reaktion auf Diphtheriegift nicht in dem Entzschen Sinne zu verwerten. Das Diphtherietoxin ist ein Gift, das seine Wirkung entfaltet, sowie es konzentriert genug einwirkt und Antitoxin nicht in genügender Menge vorhanden ist.

Der naheliegende Gedankengang, „wenn bei Diphtherietoxin die Reaktion nichts für das Vorhandensein von Diphtherie beweist, weshalb sollen wir glauben, dass diese bei Tuberkulin für das Vorhandensein von Tuberkulose charakteristisch ist," wird durch folgende Überlegung abgelehnt.

Beim Diphtheriegift handelt es sich um eine Substanz, welche an und für sich giftig ist und die in jedem Falle bei jedem eine Wirkung (Reaktion) hervorruft, sobald sie in genügender Konzentration angewandt wird. Darum sind zum Zustandekommen der Wirkung keine Lysine erforderlich. Selbst der Mitarbeiter von Pirquet, Schick, lehnt es ab, die Kutanreaktion mit Diphtheriegift auf das Zusammentreffen von Antigen und Antitoxin zu beziehen, da der Antikörper ja gerade die Entstehung der Reaktion hindert.

Das Tuberkulin dagegen ist an sich bland, — da das Tuberkulin bei absolut Gesunden, jungen gesunden Kindern, speziell Säuglingen [1]) angewandt —, keine Reaktion auslöst. Es drängt dies zu dem Schlusse, dass das Tuberkulin für sich kein Gift ist, sondern erst ein Gift unter der Wirkung der Körpersäfte der tuberkulös Infizierten wird. Durch diese Stoffe werden offenbar beim Tuberkulösen — aus dem an sich blanden Tuberkulin — (sekundär toxisch in der Nomenklatur Hamburgers) Stoffe in Freiheit gesetzt, welche die Reaktion geben. Wir können retrospektiv aus dem Vorhandensein dieser Stoffe, aus der Reaktion, auf das Vorhandensein von aktiver oder latenter Tuberkulose schliessen.

Die Unterschiede in der Wirkung des Diphtheriegiftes und des Tuberkulins lassen sich zurückführen auf die alte, jetzt in der Bakteriologie nach langem Kampfe sich zur Anerkennung durchringende Differenzierung: Toxin oder Endotoxin. Das Toxin wirkt direkt giftig, ohne dass im Körper etwas dazu kommen muss, das Endotoxin ist Tuberkelbazillen-Leibessubstanz und wirkt nur darum, weil eben Erwachsene fast nie völlig frei von alten tuberkulösen Herden sind; bei diesen werden dann durch die Säfte des Körpers die wirksamen Reaktionerzeugenden Stoffe aus der Bakterienleibessubstanz in Freiheit gesetzt [2]).

Schwieriger wird es, zu erklären, warum auch andere Endotoxine (Typhus-Koli etc.) im scheinbaren Gegensatze zu unserer Behauptung eine Reaktion bei Gesunden auftritt, worauf der Misserfolg der mit grosser Emphase anfänglich aufgenommenen Chantemesseschen Verwertung der Ophthalmoreaktion bei Typhus zurückzuführen ist.

Wie ist es nun zu erklären, dass Gesunde auf Typhusgifte reagieren (cf. z. B. Meroni, Münch. med. Woch. 1908, Nr. 26, Orvasz, Deutsch. med. Woch. 1908), und nicht auf das Tuberkulin?

Beim Tuberkulin wissen wir jetzt, dass das Nichteintreten der Reaktion beim Gesunden darauf beruht, dass der Gesunde, nicht die Stoffe besitzt, um aus dem Tuberkulin die wirksamen Stoffe freizumachen. Gegenüber Typhus können wir aus den positiven Reaktionen schliessen, dass entweder das Typhusgift doch ein Toxin ist — ein Standpunkt, den bekanntlich Kraus vertritt — oder dass gegenüber Typhus der Organismus des Gesunden lysierende Stoffe besitzt. Der Anschauung, dass Typhusgift ein Toxin ist, kann ich nicht beitreten.

---

1) Cf. auch Hamburger, Münchener med. Wochenschr. 1908, Nr. 23.

2) Dieser Anschauung (zuerst niedergelegt von mir in der Berl. klin. Wochenschrift 08, Nr. 30) hat sich jetzt Schick auf dem Naturforschertag, Cöln 1908, vollkommen angeschlossen.

Gegenüber diesen in den Typhusbazillen enthaltenen endotoxischen Substanzen sind nun von vornherein zwei Möglichkeiten denkbar. 1. Beim Individuum, das mit dem betreffenden Krankheitserreger noch niemals in Kontakt gestanden hatte, reichen die normal vorhandenen Lysine nicht aus, um die endotoxischen Giftstoffe freizumachen. In einem Falle bleiben die abgetöteten Bakterien liegen, ohne eine Reaktion hervorzurufen. Dieser Fall ist nach unseren bisherigen Erfahrungen beim Gesunden und niemals Infizierten gegenüber Tuberkulin und Tuberkelbazillen gegeben.

Oder aber zweitens: die normal vorhandenen Lysine genügen, um aus den Bakterien, Bakteriensplittern und sogenannten Extrakten, die Giftstoffe in Freiheit zu setzen. Dann würde voraussichtlich auch beim gesunden Normalmenschen auf Einverleibung dieser Stoffe eine Reaktion eintreten, der weder eine diagnostische, noch „allergische" Bedeutung im Sinne Pirquets zukäme.

Eine diagnostische Bedeutung würden diese Reaktionen nur dadurch bekommen, dass der Infizierte, resp. infiziert Gewesene sich allergisch verhält, d. h. früher oder intensiver reagiert als der Normale. Da man in der riesigen Literatur über Kutanreaktion diese allein entscheidenden Gesichtspunkte bisher nicht aufgestellt hat, so ist die Folge der geleisteten riesigen Arbeit eine sehr grosse Verwirrung. Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass ich im Jahre 1906, als Pirquet die Erscheinungen der Serumkrankheit darauf zurückführte, dass das Serum mit seinem Antikörper zusammenträfe, und dass auf diesem Zusammentreffen von Antigen und Antikörper die Erscheinungen der Serumkrankheit beruhten, darauf hingewiesen habe, dass die Erscheinungen ungezwungen nur dann erklärt werden könnten, wenn man in Analogie mit der Bakteriolyse annähme, dass durch die Injektion des Eiweisses die Bildung lytischer Stoffe angeregt würde, welche — analog dem Bakterien-Endotoxin — aus dem Eiweisse giftige Substanzen in Freiheit setze.

Pirquet hat auf diese Einwürfe nichts geantwortet. Doch schon beim Studium der Revakzination war er gezwungen, diese Hypothese anzunehmen, weil auf andere Weise eine Erklärung der beobachteten Erscheinungen einfach unmöglich erschien; und so gibt auch für das Verständnis der Tuberkulin-Kutanreaktion nur diese Theorie, für welche neue experimentelle Beweise gerade in diesem Werke mitgeteilt worden sind, die einzige mögliche Erklärung. Nur derjenige, der mit Tuberkelbazillen infiziert ist, oder war, enthält lytische Stoffe, welche aus den Tuberkelbazillensplittern giftig wirkende Stoffe in Freiheit setzen, und darum ist es möglich, diese Reaktion, wenn auch nicht im ursprünglichen, sondern im übertragenen Sinne,

als eine „allergische“ zu bezeichnen, nämlich in dem Sinne des Vorhandenseins lytischer Stoffe, welche auch für das Zustandekommen einer Kutanreaktion mit Tuberkulin die notwendige Voraussetzung sind.

Nach Pirquets oben erwähnten Anschauungen, die immer als die massgebenden in der Literatur zitiert werden, kommt die Reaktion durch das Zusammentreffen des Antigens mit dem Antikörper zustande. Wäre diese Ansicht richtig, müsste bei allen Infektionskrankheiten eine diagnostische Verwendung der Kutan und Konjunktivalreaktion möglich sein. Da dies (s. o.) absolut nicht zutrifft, sehe ich darin einen neuen Beweis, dass meine s. Z. entwickelte lytische Theorie die tatsächlichen Verhältnisse besser erklärt, als die erwähnte von Pirquet.

Andererseits dagegen ist experimentell der Beweis zu erbringen (durch den Pfeifferschen Versuch), dass der Gesunde, niemals mit Typhus infiziert Gewesene gegenüber Typhusbazillen lytische Stoffe besitzt, (Titer an Bakteriolysinen des Serums des normalen Menschen (0,1—0,02 = 10—50fach.)

Die Differenzen in der Tuberkulin- und Typhusgiftwirkung beruhen also offenbar in Unterschieden der Lysierbarkeit, d. h. Aufschliessungsfähigkeit des Antigens d. h. des zur Reaktionsanstellung benutzten Bakterienproduktes.

So beweisen die Entzschen Einwände nichts gegen die Spezifizität der lokalen Tuberkulinreaktion, und zwar um so weniger, als in Betracht zu ziehen ist, dass nicht etwa die Konjunktivitis bei der Tuberkulinreaktion etwas Spezifisches darstellt, sondern nur die Tatsache, dass nach Einverleibung von Tuberkulin eine Konjunktivitis entsteht.

Ad 2. Dass klinisch Gesunde resp. nicht an Tuberkulose Erkrankte die Kutan- und Konjunktivalreaktion geben können, erklärt sich sehr zwanglos aus dem Vergleich mit den pathologisch-anatomischen Befunden: aus der Tatsache, dass ein sehr hoher Prozentsatz aller Menschen einen tuberkulösen Herd in ihrem Innern beherbergen. Mit den pathologisch-anatomischen Befunden stimmt sehr gut überein, dass die Kutan- und Subkutanreaktion bei Kindern seltener positiv ist, als bei Erwachsenen, bei Säuglingen dagegen nur ausnahmsweise.

Die Konjunktivalreaktion ist, wie schon besprochen, bei klinisch Gesunden viel seltener positiv, als die Kutan- und Subkutanreaktion; in einer grossen Zahl von Fällen ist es gelungen, nachträglich bei diesen anscheinend Gesunden die Diagnose auf Tuberkulose zu sichern. Es besteht kein Grund zu der Annahme, dass bei den andern mit positiver Konjunktivalreaktion nicht ebenfalls ein Grund hierfür vorhanden ist, soweit es sich nicht in solchen Fällen um eine banale (durch bakterielle Infektion) entstandene Konjunktivitis handelt. Es liegen für solche Fälle naturgemäss keine Sektionsergebnisse vor, wir

müssen daher auf die befriedigenden Ergebnisse bei Tieren (Rindern) rekurrieren, bei denen schon rein klinisch ausgemolkene Kühe viele, Ochsen mittelviel und Bullen spärliche Konjunktivalreaktionen geben während die Mehrzahl junger Kälber absolut keine Reaktion zeigte. Die Schlachtung gab Ergebnisse, welche für die Spezifizität der Reaktion als ausserordentlich befriedigend anzusehen sind.

Der gleiche Einwand trifft auch für die subkutane Tuberkulininjektion zu [1]). Die Ursachen sind in diesem Werke ausführlich genug auseinandergesetzt. Klieneberger (Deutsche med. Woch. 1908, April) hat, wie ich glaube, verfehlt, eine einmalige Augeninstillation von Tuberkulin mit einer mehrmaligen subkutanen Tuberkulininjektion verglichen und übersehen, dass man bei der konjunktivalen Reinstillation von Tuberkulin bei Tuberkulösen doch bis **100** % positive Reaktionsergebnisse erhält. Mit solcher fehlerhaften Fragestellung kann man nicht nachweisen, dass der Konjunktivalreaktion die Spezifizität fehlt.

Ad. 3. Schliesslich ist der Einwand zu erwähnen, dass die Konjunktivalreaktion auch beim Vorhandensein anderer Infektionskrankheiten positiv ausfällt. Die praktische Verwendbarkeit würde hierdurch nicht wesentlich tangiert, da bei der Tuberkulose nur in vereinzelten Fällen (Miliartuberkulose) die Möglichkeit der Verwechselung mit einer anderen Infektionskrankheit vorliegt. Der gleiche Einwand ist speziell beim Typhus, wie schon erwähnt, auch gegenüber der Subkutanreaktion erhoben worden. Es ist daher unverständlich, dass Friedrich Müller (Tuberk.-Vers. München 1908) die Unbrauchbarkeit gerade der Konjunktivalreaktion daraus herleitet, dass sie bei der Unterscheidung von Typhus und Miliartuberkulose versagt.

Es ist von Albert Fränkel u. a. mitgeteilt worden, dass die Konjunktivalreaktion bei Typhus und Gelenkrheumatismus positiv ausfällt (Cohn, Schenk 7mal unter 12 Fällen, Kraus, Lusenberger und Russ in 11 von 12 Fällen). Es sind hieraus theoretische Schlüsse über die Verwandtschaft der Endotoxine untereinander gezogen worden. Schon aus der Durchsicht der Literatur geht hervor, dass es sich hier um Fehlschlüsse handelt, veranlasst durch Ergebnisse an einem zu geringfügigen Material; unsere Befunde an **43 Typhuskranken** liefern für eine derartige Behauptung absolut keinen Anhaltspunkt.

Wir haben bei 43 Typhusfällen im ganzen (im Verlaufe der Erkrankung und bei Rekonvaleszenten) 4 positive Konjunktivalreaktionen beobachtet, davon in einem

[1]) Krokiewicz veröffentlicht z. B. einen (!) Fall von nicht erklärter Konjunktivalreaktion bei einem Krebskranken. Klin. ther. Wochenschr. 1908. Nr. 43.

Fall (Stephan II dann XVI) einer drohenden Perforationsperitonitis, bei dem die Reaktion erst nach der Entfieberung angestellt worden war. Bei diesem fand sich eine Schallverkürzung über der rechten Spitze und nach 14 Tagen trat Sputum auf, in dem Tuberkelbazillen nachgewiesen wurden. Ein zweiter Fall (Schulze) hatte suspekte Spitze und Verdacht auf Bronchialdrüsentuberkulose. Die Tuberkulose der Lungen und des Darms wurde durch Sektion bestätigt. Der dritte Fall, der während der Krankheit und in der Rekonvaleszenz stark konjunktival reagierte, war schon bei der Aufnahme klinisch suspekt und zeigte eine oxsudative Pleuritis, die langsam mit Schwartenbildung abheilte.

Bei dem vierten Fall liess sich die Ursache der positiven Reaktion nicht auffinden. Der erste und dritte Fall zeigten die Reaktion in der Rekonvaleszenz, Fall 3 auch während des Typhus, Fall 2 und 4 während der Typhuserkrankung.

Es werden unsere Resultate als zu den üblichen Anschauungen im absoluten Widerspruch stehend angesehen werden. Doch wird dies verständlich werden, wenn man in Betracht zieht, dass die Cohnschen Beobachtungen an einem kleinen Material angestellt sind, bei dem Zufälligkeiten eine Rolle spielen können.

Cohn hatte von 12 Typhusfällen 8 positive Konjunktival-Reaktionen = 66 $^2/_3$ %. Bing, Blum und Schlippe teilen 6 Fälle mit 6 negativen Reaktionen mit wodurch das Prozentverhältnis schon in der Literatur auf 44,4 % absinkt.

Bei unserem Material stellen sich die Ergebnisse nicht anders, wenn wir die Angabe berücksichtigen, dass die positiven Konjunktivalreaktionen nicht bei Typhuskranken, sondern nur bei Rekonvaleszenten zu beobachten sind.

Auch bei diesen hatten wir ganz konstant negative Ergebnisse, wenn wir die Konjunktivalreaktion genau nach der von uns angegebenen Technik anstellten.

Von den übrig bleibenden 39 Typhusfällen hatten Konjunktivalreaktion.

negativ während des Typhus			negativ während der Rekonvaleszenz		negativ während des Typhus und d. Rekonvaleszenz	Bemerkungen
23 ×	1 × Spur-Reaktion	15 × nicht angestellt	31 ×	8 × nicht angestellt	12 ×	8 × wurden die Befunde durch Sektion kontrolliert, 1 × war die Probe im Rezidiv angestellt; bei Reïnstillation ins gleiche Auge kann Reaktion auftreten, wie wir in 2 Fällen sahen; in einem davon war jedoch selbst bei subkut. Injektion von 7 mg keine Reaktion aufgetreten. Dieser Wiederholungs-Reaktion kommt aber keinerlei diagnost. Bedeutung zu.

Bei Gelenkrheumatismus verfügen wir über ein grosses Material. Unter 71 Fällen wurden 11 positive Konjunktival-Reaktionen gefunden; auch hier liegt die Zahl nicht über dem Durchschnitt der bei klinisch Gesunden nachweisbaren positiven Konjunktival-Reaktionen[1]). Übrigens hat schon Fritz Levy angeführt, dass er diese Behauptungen für absolut unbegründet hält.

So haben wir auf Grund unserer Befunde keine Veranlassung, auf die Theorie A. Fränkels näher einzugehen, dass Individuen, die mit bakteriolysierten Bakterienleibern gesättigt sind, gewissermassen eine Empfindlichkeit gegenüber jeder Form von Bakterieneiweiss erwerben.

Ähnlich verhält es sich mit den von Arloing jun. wiederholt gegen die Spezifizität der Konjunktivalreaktion auf Grund von Tierversuchen erhobenen Einwänden. Er glaubt, bei Kaninchen nach Injektion von Typhusgift, nach Staphylokokkeninjektion, bei Pferden nach Immunisierung mit Diphtherie- und Tetanustoxin positive Konjunktivalreaktionen mit Tuberkulin erhalten zu haben. Da wir, ebenso Calmette-Guérin und Sakarraphos (S. de biol. 1908, Nr. 9), seine Resultate nicht bestätigen können (wie ja auch andere Autoren nicht einmal beim tuberkulösen Kaninchen mit Sicherheit eine Konjunktivalreaktion erzielen konnten, somit das Kaninchen vorläufig als ein zum Studium der Konjunktivalreaktion nicht geeignetes Tier erscheint), begnügen wir uns, seine Einwände hier erwähnt zu haben.

Die Erklärung der Tuberkulinwirkung.

Wir haben jetzt die tatsächlichen Unterlagen soweit beisammen, dass wir uns endlich der Frage zuwenden können, die uns schon oft bei all den Problemen der Tuberkulinwirkung entgegengetreten ist, der Frage nach dem Wesen der Tuberkulinwirkung.

---

[1]) Unter den 71 Fällen von Gelenkrheumatismus verteilen sich die Reaktionen folgendermassen:

Stat. I u. VI.

27 Fälle negative Konjunktivalreaktion (davon 2 × positive, 3 × spurweise Kutanreaktion),

8 Fälle positive Konjunktivalreaktion (davon 5 × positive, 3 × spurweise Kutanreaktion), (1 Fall Pleuritis mit dauerndem Fieber);

4 Fälle spurweise Konjunktivalreaktion (gleichzeitig 1 × spurweise Kutanreaktion),

5 Fälle spurweise Konjunktivalreaktion und negative Kutanreaktion;

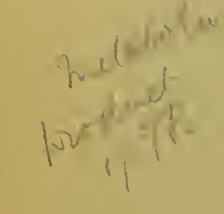
Stat. VI A u. XVII.

3 Fälle positive Konjunktivalreaktion (davon 3 × positive Kutanreaktion), (ein Fall mit Tuberkelbazillennachweis),

1 Fall spurweise Konjunktivalreaktion (gleichzeitig spurweise Kutanreaktion),

23 Fälle negative Konjunktivalreaktion (davon 12 × positive und 2 × spurweise Kutanreaktion).

Die Frage stellt eines der grössten Rätsel der Immunitätsforschung dar und ihre Lösung würde einen gewaltigen Fortschritt bedeuten. Die grössten Forscher haben sich an der Lösung der Frage nach dem Wesen der Tuberkulinwirkung versucht und trotz der kolossalen geleisteten Arbeit und des ins Riesige angewachsenen experimentellen Materials gab es bisher keine befriedigende Erklärung.



Wenn wir von der Anschauung absehen, dass das Tuberkulin als Stoffwechselprodukt der Tuberkelbazillen diese abtöte, da sie ihre eigenen Stoffwechselprodukte nur in einer gewissen Konzentration vertragen, etwa wie die Wirkung der Hefe durch die Alkoholproduktion sistiert wird, hat Koch die Wirkung des Tuberkulins präzisiert als Nekrose und Abstossung des lebenden tuberkulösen Gewebes, während es auf das bereits abgestorbene (verkäste) Gewebe keine Wirkung ausübt. (Robert Koch, Über die bakteriologische Forschung. Verhandlungen des 10. internationalen Kongresses zu Berlin, Band 1, 1891. Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Woch. November 1890, Deutsche med. Woch., Januar 1891.) Von den Tuberkelbazillen produzierte Stoffe bewirken eine Koagulationsnekrose. Hierdurch werden für die Tuberkelbazillen ungünstige Wachstumsverhältnisse herbeigeführt. Durch Tuberkulin-Injektion wird der Gehalt der Umgebung des tuberkulösen Gewebes an nekrotisierender Substanz gesteigert und hierdurch werden die Lebensbedingungen für die Tuberkelbazillen ungünstig gestaltet. Eine kurze Prägung dieser Gedanken hat Koch selbst gegeben in dem Satze: „das Tuberkulin tötet also nicht die Tuberkelbazillen, sondern das tuberkulöse Gewebe“.

Zahlreiche Autoren nehmen eine Kumulationswirkung des Tuberkulins mit dem infolge des Krankheitsprozesses schon im Körper vorhandenen d. h. des zugeführten zu dem im Herde vorhandenen (Babes) an (Schröder, Köhler u. a.). Soweit die Empfindlichkeit des Tuberkulösen gegen Tuberkulin überhaupt auf diese Weise erklärt werden soll, ist das Gegenteil schwer zu beweisen. Doch versagt diese Erklärung vollkommen bei der Reaktion, die nach wiederholter Einverleibung kleinster Tuberkulindosen auftritt, denn wir haben gesehen, dass die Wirkung schon eintritt, bevor durch Kumulation die Tuberkulinkonzentration erreicht ist, die bei einzeitiger Injektion völlig wirkungslos war. (Gegenbeweise s. u. Hertwigsche Theorie.)

Hertwig hat sich vom Standpunkte seiner biologischen Anschauungen gleich im Anfange gegen die Kochsche Erklärung gewendet und eine geistvolle Theorie gegeben, welche von allen bisher vorhandenen am besten die Tuberkulinwirkung erklärte und es vor allem verständlich machte, dass das gleiche injizierte Tuber-

kulin einmal günstig und einmal schädlich wirkt, dass also das Wesen der Tuberkulinanwendung in der Dosierung zu erblicken ist.

Er geht von dem Grundgesetze der chemotaktischen Anziehung und Abstossung aus. Fast jeder lösliche Stoff hat eine Konzentration, bei welcher er das Maximum der chemotaktischen Anziehung ausübt: bei steigender Konzentration wird diese immer geringer, bis schliesslich an Stelle der anziehenden Wirkung das Umgekehrte, eine abstossende tritt.

Dieses Gesetz der Chemotaxis gilt nicht für absolute Werte, sondern für Konzentrations-Differenzen; eine Lösung, die an sich negativ chemotaktisch wirken würde, kann eine positive chemotaktische Wirkung entfalten, wenn die betreffenden Zellen, auf die die Lösung einwirkt, sich in einer anderen Lösung des betreffenden Stoffes schon einige Zeit befinden; hierdurch wird jetzt eine positiv chemotaktische Wirkung ermöglicht.

Diese Theorie erklärt sehr gut, warum die zu injizierende Tuberkulindosis individuell so verschieden sein kann, gibt aber keine vollständige Aufklärung über das Wesen der Tuberkulinwirkung: speziell bleibt das Ausbleiben von Reaktionen nach wiederholter Injektion ungeklärt.

Hertwig geht zurück auf die Untersuchungen von Stahl und Pfeffer, nach denen eine 0,001%ige Lösung von Äpfelsäure auf die beweglichen Samenfäden von Farnen chemotaktisch wirkt. Befinden sich die Spermatozoen dagegen statt in Wasser in einer 0,0005%igen Lösung von Äpfelsäure, so wirkt eine Lösung von 0,01% nicht mehr positiv chemotaktisch, sondern erst eine Lösung von 0,015%; enthält eine Flüssigkeit, in der sich Spermatozoen befinden 0,05%, so wirken erst 1,5% chemotaktisch. Man kann also Zellen, u. a. auch die Leukozyten, künstlich dahin beeinflussen, dass bestimmte Konzentrationen eines chemischen Stoffes auf sie aktiv chemotaktisch wirken. Die subkutane Tuberkulininjektion beim tuberkulös erkrankten Menschen oder Tier soll nach Hertwig bewirken, dass die Leukozyten sich an Tuberkelbazillengifte so gewöhnen, dass die am Krankheitsherd befindliche Konzentration von Tuberkulin, die bisher auf die Leukozyten negativ chemotaktisch gewirkt hatte, jetzt aktiv chemotaktisch wirkt. Auf diese Weise können die Leukozyten zur Lokalisierung des Krankheitsherdes mobilisiert werden.

Wird die Injektion von Tuberkulin in zu grosser Dosis vorgenommen, so kann die Tuberkulin-Konzentration der Säfte eine grössere werden, als die Tuberkulinkonzentration am Krankheitsherd. Auf diese Weise kommt es dann zu einer vollkommenen Umkehr der chemotaktischen Einwirkung. Die Leukozyten wandern dann vom Krankheitsherd ins Blut: das chemotaktische Gefälle hat sich umgekehrt, mit den Leukozyten kommen Tuberkelbazillen ins Blut, und es kommt zu einer Generalisierung der Tuberkulose.

Die Hertwigsche Theorie basiert auf den Beobachtungen über die Beteiligung der Leukozyten bei bakteriellen Infektionsprozessen. Sie hat sich jedoch keine allgemeine Anerkennung erringen können, da einige Voraussetzungen, auf denen sie beruht, sich als nicht richtig erwiesen haben. Einerseits verbleibt

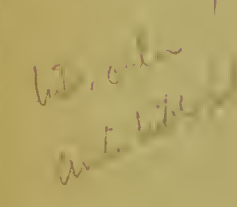
das injizierte Tuberkulin nicht längere Zeit im Blut, wie in Analogie mit sämtlichen Toxin-Injektionen gefolgert werden kann, und wie aus schon in der 1. Auflage von mir mitgeteilten Versuchen hervorgeht.

Während Hertwig gerade nicht annehmen wollte, dass die tuberkulös erkrankten Stellen des Körpers die besondere Eigenschaft besitzen, das Tuberkulin aus dem Säftestrom anzuziehen, wird dieser nach dem klinischen Ablaufe der Tuberkulin-Reaktion anscheinend notwendig erscheinende Schluss gerade die Grundlage der Theorie von Wassermann und Bruck, welche von allen Tuberkulintheorien die grösste Verbreitung gefunden hat.

Wir wollen diese Theorie genetisch entwickeln. Die Autoren wandten die Komplimentbindungsmethode, die sie in der Syphilisdiagnostik mit so grossem Erfolge eingeführt hatten, bei Tuberkulösen an und zwar mit folgendem Resultat:

Sie fanden bei längere Zeit mit Tuberkulin behandelten Kranken im Serum einen Stoff, der, mit Tuberkulin zusammengebracht, bei der Komplementbindungsmethode Komplementbindung ergab. Ein gleicher Stoff fand sich in den tuberkulösen Krankheitsherden.

Aus diesen Befunden wurden folgende Schlussfolgerungen abgeleitet:



1. Der in den tuberkulösen Krankheitsherden und im Serum von längere Zeit mit Tuberkulin immunisierten Menschen sich findende Stoff tritt mit injiziertem Tuberkulin in eine Reaktion, wie aus der Komplementbindung zu ersehen ist; dieser Stoff wird als Antituberkulin bezeichnet.

2. Eine Herdreaktion kommt zustande, wenn Tuberkulin und Antituberkulin im Herde zusammentreffen. Kreist Antituberkulin dagegen frei im Serum, so wird das Tuberkulin abgefangen, bevor es an den Herd gelangen kann, der Herd wird gegen das Zutreten von Tuberkulin blockiert, die Herdreaktion bleibt aus.

Hierdurch finden folgende Erscheinungen der Tuberkulinreaktion ihre ungezwungene Erklärung.

1. Das Auftreten der Herdreaktion.

2. Das Ausbleiben einer Tuberkulin-(herd)-reaktion bei Tuberkulin „immunen" Individuen.

3. Die Tatsache, dass totes (verkästes) Gewebe nicht mehr auf Tuberkulin reagiert; es sind dort nicht mehr genug lebendige (reaktionsfähige) Zellen vorhanden, welche auf die Tuberkulineinwirkung mit der Bildung von Antituberkulin zu antworten vermögen.

4. Soll auch die auf Tuberkulininjektion oft folgende Gewebseinschmelzung durch die Komplementansammlung, welche die Tuberkulin-Antituberkulinverbindung veranlasst, bewirkt werden.

Dieses vielgenannte Antituberkulin ist von Wassermann ursprünglich als ein Reaktionsstoff im Sinne eines Bakteriolysins angesehen werden; von seinen Nachfolgern ist dies bald nicht mehr beachtet worden. Die Ursache liegt in der gewählten Bezeichnung Antituberkulin. Wie ich vor kurzem ausgeführt habe (Berliner klin. Wochenschr. 1907), verführt die Bezeichnung Antikörper an Stelle des zutreffenderen Ausdrucks „Reaktionsstoff" dazu, den betreffenden Reaktionsstoff bald als ein Antitoxin anzusehen. So ist es von den Heilstättenärzten, besonders den Anhängern der diagnostischen und therapeutischen Tuberkulinanwendung, welche die Wassermannsche Theorie begeistert aufnahmen, fast durchweg geschehen.

Gegen die Wassermannsche Theorie wurden folgende Bedenken geltend gemacht:

ad 1). Es ist nicht verständlich, dass durch das Zusammentreten von Tuberkulin und Antituberkulin eine Reaktion zustande kommen soll, da das Zusammentreffen von Toxin und Antitoxin als von Stoffen von relativ geringer chemischer Affinität keine Reaktion bewirkt.

ad 2). Es ist weiter nicht verständlich, wie in einem tuberkulösen Herd Tuberkulin und Antituberkulin nebeneinander vorhanden sein soll, wenn diese beiden Stoffe eine so grosse Affinität zu einander besitzen, wie sie nach den Wassermannschen Versuchen angenommen wird.

ad 4). Schliesslich hat Morgenroth und (Weil)-Nakayama darauf hingewiesen, dass die Einschmelzung des tuberkulösen Gewebes nach Tuberkulininjektion nicht durch die Ansammlung von Komplementen erklärt werden kann, weil die Komplemente immer nur lytisch auf die Verbindung wirken, an welche sie sich verankert haben, so dass hier nur eine Wirkung auf das supponierte Tuberkulin-Antituberkulin, nicht aber auf das umliegende Gewebe in Frage käme.

Unsere eigenen Bedenken gegen die Deutung der Wassermannschen Befunde gingen in verschiedener Richtung.

So schön das Ausbleiben der Reaktion bei Tuberkulösen nach Tuberkulininjektion mit dem Abfangen des Tuberkulins durch im Serum kreisendes Antituberkulin erklärt wird, so bestand doch das Bedenken gegen die Annahme eines solchen Antitoxins darin, dass es bisher niemals gelungen ist, ein Antituberkulin in dem Sinne eines Stoffes zu finden, der fähig ist, Tuberkulin zu neutralisieren (cf. I. Aufl. S. 112). Für diese Anschauung hat Cohn (Berl. klin. Woch. 1908) ebenfalls weitere Stützen beigebracht und Weil und Strauss (Wiener klin. Woch. 1908, Nr. 29) zeigten, dass sogenanntes

„Antituberkulin“ im Blutserum in Fällen vorhanden sein kann, in denen eine positive Tuberkulinreaktion vorher auslösbar ist und fehlen kann, in denen nach Tuberkulininjektion keine Reaktion auftritt. Es ist von verschiedener Seite (Zieler, Czastka, Weil und Strauss) versucht worden, meine auf Grund anderer experimenteller Grundlage gewonnene Tuberkulintheorie mit Hilfe der Komplementbindungsmethode zu erschüttern. Dies gab Veranlassung zu umfangreichen vergleichenden Untersuchungen, die, wie ich glaube, zu interessanten Resultaten führten.

Wassermann und seine Schüler hatten grossen Wert darauf gelegt, dass das Antituberkulin im Sinne des Tuberkulösen nur in solchen Fällen auftritt, in denen längere Zeit (meist zu therapeutischen Zwecken) Tuberkulin einverleibt worden war. Dies war zugleich als ein Zeichen dafür anzusehen, dass der beabsichtigte Zweck der therapeutischen Injektionen, die Immunisierung gegen Tuberkulin, erreicht worden war. Diese Auffassung ist für die Wassermannschen Schüler absolut bindend. Citron hält die Einwände von Morgenroth und Rabinowitsch durch den Nachweis von vornherein für widerlegt, dass diese diese Autoren zu ihren Untersuchungen nicht längere Zeit mit Tuberkulin vorbehandelte Individuen benützt haben.

Es haben Bruck und Lüdke (Münch. med. Woch. 1906, Nr. 49 und 1908, Nr. 15/16) 2 Fälle von spontaner Autotuberkulinbildung mitgeteilt, doch glauben diese Autoren, dass dieses Vorkommnis nur eine Ausnahme vorstellt.

Wenn es aber richtig ist, wie ich annehme und schon früher zahlreiche Autoren angenommen haben, dass von jedem tuberkulösen Herd aus Tuberkulin in den Kreislauf gelangt, — wie die Beobachtung des opsonischen Index, der nach Tuberkulininjektionen in gleicher Weise wie nach Resorption aus tuberkulösen Herden schwankt, es zu beweisen scheint —, so war die Wassermannsche Angabe ganz besonders einer Nachprüfung bedürftig. Ein Fehlen des Antituberkulins bei Tuberkulösen dürfte — gesetzt, dass bei jedem Tuberkulösen Tuberkulin in den Kreislauf gelangt, — nur erklärt werden können, wenn man das Vorliegen folgender Verhältnisse annimmt.

1. Das Auftreten von komplementbildenden Stoffen hängt von der Quantität des vom Herde in den Kreislauf gelangenden Tuberkulins ab. Dann müsste man erwarten, dass wenigstens bei fortgeschrittenen Fällen mit deutlich klinischen Zeichen von Giftresorption das Auftreten von komplementbindenden Stoffen auch ohne Tuberkulineinspritzung festzustellen wäre;

oder 2. das Auftreten von komplementbindenden Stoffen ist nicht spezifisch für die Resorption von Tuberkulin. Wir kommen auf

Grund unserer Versuche noch ausführlich auf die Spezifität der mit Tuberkulin als Antigen Komplementhemmung bewirkende Stoffe zurück. Es sei hier nur bemerkt, dass eine solche Auffassung sich sich mit der herrschenden Anschauung in Widerspruch setzen würde und daher nicht in Betracht zu ziehen war;

oder 3. dass die vom Herde in den Kreislauf gelangenden Stoffe keine Tuberkulinwirkung entfalten. Es würde dies sehr gegen meine Anschauung von der Natur des Tuberkulins sprechen.

Diese letzte Annahme war zwar in Betracht zu ziehen, war aber doch auch wenig wahrscheinlich, da doch jetzt schon recht gewichtige Gründe für die Endotoxinnatur des Tuberkulins vergebracht werden können.

Es wurde uns erspart, zwischen diesen unwahrscheinlichen Möglichkeiten — was besonders für Annahme 2 und 3 zutrifft — zu wählen, da unsere Versuche ganz einwandfrei ergaben, dass bei Tuberkulösen verschiedener Stadien ganz unabhängig von künstlicher Tuberkulinzufuhr das Auftreten von komplementbindenden Stoffen festzustellen ist. Für denjenigen, der auf dem Boden der Spezifität der komplementbindenden Stoffe steht, wäre somit erwiesen, dass bei der tuberkulösen Infektion Tuberkulin in den Kreislauf gelangt.

Der gleiche Befund wurde erhoben von Strauss und Weil (Wiener klin. Woch. 1908, Nr. 29), Cohn (Berl. klin. Woch. 1908, Nr. 28) und Czastka (Wiener klin. Woch. 1908, Nr. 26). Es kann also an der Tatsache kein Zweifel sein; wenn man, wie wir, sich nicht mit einem Antigen begnügt, sondern noch andere heranzieht, (neben Tuberkulin in verschiedenen Verdünnungen 1 : 1, 1 : 5, 1 : 100 noch Bazillenemulsion und verschiedene Verreibungen tuberkulöser Gewebe), so kann man in der überwiegenden Mehrzahl aller Tuberkulosefälle überhaupt komplementbindende Stoffe, das sogenannte Antituberkulin nachweisen.

Geht man in anderer Weise vor, so kann man das „Antituberkulin“ nur in einer Reihe von Fällen nachweisen. So fand es Cohn nie bei geschlossener Tuberkulose, unter 53 offenen Tuberkulosen des 2. und 3. Stadiums nur in ca. 30%.

Darnach erscheint die Komplementbindungsmethode bei aller Feinheit der Methodik in ihren Ergebnissen als eine relativ grobe Methode, welche nur relativ grosse Mengen von Reaktionsstoffen festzustellen gestattet. Die Anstellung von Lokalreaktionen stellt die gleiche Frage nach dem Vorhandensein von Reaktionsstoffen, die Methode ist aber eine wahrhaft biologische und die Antwort auf das Experiment viel exakter. Aber wie wir gesehen haben, ist ein positiver Ausfall auch hier an das Vorhandensein gewisser Quantitäten von

Reaktionsstoffen gebunden, nur ist es die Frage, ob es gelingen wird, noch feinere Methoden auszuarbeiten.

Hiermit erledigt sich der gegen meine Tuberkulintheorie aus der Feststellung, dass der Ansfall der Lokalreaktionen nicht mit dem der Komplementbindungsmethode parallel gehende Ergebnisse liefere, erhobene Einwand. Bei etwas Überlegung wäre dieser Einwand nie erhoben worden, denn ich habe ja gerade von Anfang an betont, dass nicht einmal die verschiedenen Formen der Lokalreaktionen in ihren Ergebnissen parallel miteinander laufen.

Es entsteht nun die Frage, welcher Natur sind die komplementbindenden Stoffe Wassermanns. Wenn wir sie als spezifische Stoffe betrachten, halte ich unbedingt an der ursprünglichen Konzeption von Wassermann fest, an ihrer Auffassung als Bakteriolysine.

1. Diese Auffassung steht mit allen Tatsachen im Einklang: sie erklärt zunächst das Phänomen der Komplementbindung an sich.

2. Die Tatsache, dass Stoffe bei allen Tuberkulösen vorhanden sind, und darum die Prognose in keiner Weise beeinflussen.

3. Die Tatsache, dass sogenanntes Antituberkulin zusammen mit Tuberkulin einem tuberkulösen Individuum eingespritzt, das Eintreten der Tuberkulinreaktion in keiner Weise verhindert. Wie sollte dies ein Antituberkulin, das ein Bakteriolysin ist, auch können; eher wäre anzunehmen, dass es mit Tuberkulin zusammen einem Nichttuberkulösen eingespritzt, dort eine Reaktion erzeugte (falls das passende Komplement vorhanden ist, cf. Heufieber l. c.).

Alle diese Erwägnngen haben Geltung, wenn die komplementbindenden Stoffe spezifischer Natur sind. Die Befunde mit der Wassermannschen Methode sind dann absolut kein Beweis gegen die Richtigkeit der lytischen Theorie, sondern im Gegenteil eine sehr gewichtige Stütze.

Nun ist aber nach unseren weiteren Versuchen die Spezifität der Komplementbindungsmethode mit Tuberkulin als Antigen zweifelhaft geworden. Wir fanden die gleiche Komplementbindung mit Tuberkulin als Antigen mit dem Serum von Luetikern, Typhuskranken, Pneumonikern, bei epidemischer Zerebrospinalmeningitis.

Die Annahme, dass die Reaktion ähnlich wie die Kutanreaktion in einer Vielheit von Fällen positiv ausfällt, ist nicht haltbar, weil ja, wie schon erwähnt, die Komplementbindung bei latenter Tuberkulose negative Resultate liefert.

Es bleibt nichts übrig, als anzunehmen, dass es sich hier um eine Infektionsreaktion handelt. Bei einer Hemmung eines Vorgangs ist es ja immer schwer zu entscheiden, ob es sich um eine spezifische oder nicht spezifische Hemmung handelt (Hämolysinhemmung, Präzipitinhemmung, cf. bes. die Wirkung des angeblichen spezifischen Heufieberserums Pollantin und die gleiche Wirkung von ausgefälltem, nicht spezifischen Ochsenserum, Weichardts Graminol cf. das Heufieber l. c.).

Es ist möglich, dass es neben den nichtspezifischen doch auch noch spezifische Stoffe gibt, welche Komplementbindung bewirken. In diesem Falle würde der Nachweis komplementbindender Stoffe doch wieder für das Vorhandensein von

Bakteriolysinen sprechen. Es kann aber auch die Anschauung von Much auf die Komplementbindung bei Tuberkulose und anderen Infektionskrankheiten zutreffen, cf. Abschnitt Komplementbindung.

Meine lytische Theorie der Tuberkulinwirkung ist vielfach in Gegensatz zur Wassermannschen gesetzt worden. Der Unterschied ist nur ein scheinbarer und dadurch hervorgerufen, dass das Antituberkulin ganz allgemein falschlich als ein Antitoxin angesehen wurde, in Wirklichkeit ist die Wassermannsche Theorie ebenfalls eine lytische. Meine Tuberkulintheorie ist ein Ausbau der ursprünglichen reinen Wassermannschen Lehre, und bringt für ihre Richtigkeit neue und schwerwiegende Beweise. Der Unterschied gegenüber der Wassermannschen Theorie besteht darin, dass ich darauf aufmerksam gemacht habe, dass die Tuberkulinwirkung sich aus zwei Komponenten zusammensetzt:

1. aus der Lyse der im Tuberkulin (und im tuberkulösen Organismus vorhandenen) Tuberkelbazillensplitter (seien sie mikroskopisch sichtbar oder ultramikroskopisch)[1],

2. aus der Wirkung der durch die Lyse freigewordenen Giftstoffe der Bazillenleiber (Endotoxine.) Diese folgt den Gesetzen, welche die wiederholte Einverleibung von körperfremden Eiweiss beherrschen; wir sehen so das vielgestaltige klinische Bild der Überempfindlichkeit beim Studium der Tuberkulinwirkung vor uns; wir wollen versuchen, ob wir in diesem Chaos wenigstens die Richtlinien werden feststellen können.

Wir bringen zunächst die Beweise, dass bei der Tuberkulinwirkung lytische Prozesse beteiligt sind und zwar in so wesentlicher Weise, dass ohne die vorhergehende Einwirkung lytischer Prozesse überhaupt eine Tuberkulinwirkung nicht zustande kommen. Die Beweise sind um so notwendiger, als die Komplementbindungsversuchen, die ich in der ersten Auflage noch als Stütze dieser Anschauung herangezogen hatte, aus den oben angeführten Gründen nicht mehr als absolut beweisend angesehen werden können.

Die Anschauung, dass im Tuberkulin Toxine enthalten sind, hat die Mehrzahl der Forscher bei ihren Untersuchungen geleitet; ich bin der Ansicht, dass diese Auffassung zu vielen irrtümlichen Anschau-

---

[1]) Dass ich diese beiden Formen als vorhanden und wirksam zum Zustandekommen der Tuberkulinwirkung ansah, geht aus der 1. Auflage dieses Buches (die betreffenden Stellen sind auf der nächsten Seite zitiert) und aus den in der Berl. klin. Woch. 1908 Nr. 30/31 vor Zielers „Entdeckung“ mitgeteilten Ausführungen hervor, dass ich mich mit diesem Hinweis begnüge, um den auch in der Form ungewöhnlichen Angriff Zielers in der Münch. med. Woch. 1908, Septbr. als ungerechtfertigt zurückzuweisen.

ungen und zwar ganz besonders in der Dermatologie, bei der Diskussion der Genese der Tuberkulide geführt hat.

Das von uns verwandte Tuberkulin Ruete-Enoch ist nur durch Papierfilter filtriert und enthält, wie Daels (Med. Klin. 1908 Nr. 2) in meinem Laboratorium durch 24stündiges Zentrifugieren nachwies, Tuberkelbazillensplitter in grosser Anzahl, wie es Taf. 8 zeigt.

Nun enthielt das Tuberkulin in früherer Zeit oftmals grosse Mengen von (abgetöteten) Tuberkelbazillen. Die Mehrzahl der Fabriken schickt ihr Tuberkulin jetzt aber durch Chamberland- oder Berckefeldkerzen, so dass mikroskopisch sich in solchen Tuberkulinen keine Splitter nachweisen lassen, falls nicht etwa einmal eine Kerze schadhaft gewesen ist.

Das Tuberkulin Ruete-Enoch mit mikroskopischen Splittern und die Tuberkuline mit Splittern entfalten jedoch eine gleichartige Wirkung; beide sind ja auch auf ihre Wirkung staatlich geprüft.

Man könnte nun annehmen, dass die Splitter für die Tuberkulinwirkung eine belanglose Beigabe bilden, aber es zeigt sich, dass die Wirkung eine abgeschwächte ist, wenn man das Tuberkulin Ruete-Enoch noch nachträglich durch Berkefeldfilter schickt und so die Splitter, soweit sie nicht ultramikroskopisch sind, ausscheidet.

Die Wirkung dieses nachträglich durch Berkefeldkerzen filtrierten Tuberkulins (Ruete-Enoch) ist eine geringere, wenn man zur Prüfung die Konjunktival- und die Kutanreaktion benutzt. Dasselbe ergibt sich bei der Prüfung mit der Subkutaninjektion, doch ist diese Methode zur Prüfung weniger geeignet, weil man nicht gleichzeitig die Prüfung mit dem nichtfiltrierten Präparat anstellen kann. Man muss die Prüfung in sich zeitlich folgenden Injektionen anstellen, wobei die interferierende Überempfindlichkeit die Entscheidung der durch das angestellte Experiment geforderten Frage erschwert. Herr Prof. Stadelmann hat die Versuche, über die schon in der ersten Auflage eine kurze Bemerkung sich findet fortgeführt, und wird demnächst hierüber ausführlich berichten.

Die Tatsache, dass das berkefeldfiltrierte Tuberkulin und das mikroskopische Splitter aufweisende eine gleichartige Wirkung aufweisen, findet am besten durch die schon von Jadassohn gegenüber der Klingmüllerschen Tuberkulintoxintheorie geäusserte Anschauung seine Erklärung, dass nämlich das mikroskopisch splitterfreie Tuberkulin gleichartige, nur ultramikroskopische Splitter enthalten kann. Es besteht hier keine Notwendigkeit, ein Tuberkelbazillentoxin anzunehmen, falls hierfür nicht andere zwingende Gründe angeführt werden.

Wir kamen zu dem Schluss[1]) (1. Auflage, S. 114, Zeile 4—7): „Das Tuberkulin verdankt also seine Wirkung den in ihm ent-

[1]) Vergl. gegenüber Zielers Angaben, auch Lüdke, Münch. med. Woch. 1908, S. 785.

haltenen Bazillenleibern, ganz gleich, ob dieselben unverändert in ihm enthalten, oder so fein zersplittert sind, dass sie Filterporen passieren".

„Werden in einem splitterhaltigen Tuberkulin durch nachträgliche Filtration (durch Berkefeldkerzen) die Splitter entfernt (soweit sie nicht ultramikroskopisch sind), so ist die Wirkung des Tuberkulins quantitativ vermindert, aber qualitativ ganz gleichartig erhalten."

Es wurde daraus der Schluss gezogen, dass die Wirkung des Tuberkulins an die Bazillenleiber geknüpft ist, dass sich jedoch ein Teil in so kleinen ultramikroskopischem Splittern vorfindet, dass sie die feinen Filterporen passieren.

Weiter „Das Tuberkulin verdankt also seine Wirkung den in ihm enthaltenen Bazillenleibessubstanzen, ganz gleich, ob dieselben unverändert oder in ultramikroskopischen Zustand in ihm enthalten sind."

Die Bedeutung des Nachweises, dass die Wirkung des Tuberkulins quantitativ abgeschwächt ist, wenn man die in ihm enthaltenen (mikroskopisch sichtbaren) Splitter entfernt, liegt darin, dass man die Vorgänge bei der Tuberkulinwirkung unter dem allen Ärzten vertrauten Bilde der Bakteriolyse darstellen kann und nicht gezwungen ist, die Erklärung unter dem noch wenig Forschern vertrauten Bilde der Albuminolyse vorzunehmen. „Es bedeutet dies (cf. 1. Aufl. S. 114) jedoch in keiner Weise eine prinzipielle Differenz, wie ja schon daraus hervorgeht, dass ja die nur ultramikroskopische Splitter enthaltenden Präparate die gleiche Tuberkulinwirkung entfalten."

In meiner Arbeit über Grundgesetze der Immunität konnte ich zeigen, dass die Injektion einer Eiweissubstanz keine Immunität bewirkt, sondern dass es konstant zur Ausbildung einer Überempfindlichkeit kommt, die in Erscheinung tritt, sowie man die gleiche Eiweissubstanz reïnjiziert. Ich konnte weiter zeigen, dass die Wirkung von bakteriellem Eiweiss sich von Serum- und Organeiweiss nur quantitativ, nicht prinzipiell unterscheidet und dass die bei der Reïnjektion auftretenden klinischen Erscheinungen wahrscheinlich zum Teil auf veränderte Resorptionsverhältnisse zurückzuführen sind. Ein Verständnis für diese Vorgänge lässt sich gewinnen, wenn man die gefundene Analogie weiter ausführt und sich vorstellt, dass ebenso wie nach der Injektion von Bakterien Bakteriolysine, so nach der Injektion körperfremder Eiweissubstanzen Albuminolysine auftreten. Diese Albuminolysine werden als Reaktionsprodukte gebildet und lysieren in analoger Weise wie die Bakteriolysine die mikroskopischen Bakterien, so die Albuminolysine die im Ultramikroskop darstellbaren Eiweissprotoplasmamoleküle (Eiweisssplitter) und setzen so aus dem körperfremden Eiweiss durch Lyse Substanzen in Freiheit, die eine giftige (endotoxinartige) Wirkung entfalten.

Diese Anschauung hatte ich 1906 im Zentr. f. Bakt. Bd. 40, H. 3 entwickelt, als v. Pirquet die Serumkrankheit auf ein Zusammen-

[1]) Der Ausdruck Albuminolysine stammt von Nicolle, der jüngst eine Theorie der Immunität entwickelt hat (C. r. de la soc. de biol. 1907), die meinen Auffassungen so gleicht, dass sie Kraus (Wiener klin. Wochenschr. 1908) als identisch bezeichnet.

treffen des Serums mit seinem Antikörper zurückführte. Es ist darum erforderlich, hierauf zurückzugreifen, weil Pirquet im Gegensatz zu dieser Anschauung die Kutanreaktion, d. h. also die Tuberkulinwirkung — von welcher die Kutanreaktion nur eine Form der Äusserung ist — ebenfalls wieder auf das Zusammentreten von Tuberkulin und seinem Antikörper zurückführt. Bei dieser prinzipiellen Differenz der Anschauungen ist es schwer verständlich, wie Pirquet mir gegenüber (Berliner klin. Wochenschr. 1908) einen Prioritätsanspruch geltend zu machen versuchen wollte.

Es sind eine Reihe von Einwänden gegen meine lytische Tuberkulintheorie erhoben worden; soweit sie sich auf Ergebnisse der Komplementbindungsversuche stützten, haben wir sie schon widerlegt. Soweit sie sich gegen die Deutung des mikroskopischen Splitterbefundes und die Tatsache richten, dass das (mikr.) splitterhaltige Tuberkulin durch nachträgliche Berkefeldfiltration quantitativ an Wirkung einbüsst, übersehen sie, dass ich die sichtbaren Splitter nur als ein Bild benutzt habe, um den Vorgang unter dem Bilde der Bakteriolyse verständlich zu machen, wie sich aus den vorhergehenden Ausführungen ganz klar ergibt.

Richtig dagegen ist an diesen Einwänden, dass man aus der Tatsache der nach Filtration verminderten Wirkung nicht zu weittragende Schlussfolgerungen ziehen darf, weil ja tatsächlich auch bei der Filtration von Toxinlösungen ein Teil der Wirkung verloren gehen kann.

Es gibt aber für die Anschauung, dass das Tuberkulin kein primäres Gift (Toxin) ist, sondern dass erst durch lytische Prozesse ein Gift abgespalten werden muss (sekundäres Gift im Sinne Hamburgers[1]), jedoch noch eine Reihe weiterer Beweise.

Es sind:

1. Die Tatsache, dass völlig gesunde Individuen (Menschen und Tiere) auf die selbst wiederholte Einverleibung relativ sehr grosser Dosen nicht reagieren, sie haben die Lysine nicht gebildet, weil sie mit Tuberkelbazillen bisher nicht in Kontakt getreten sind,

2. dass auf die Einverleibung von Tuberkulin und Tuberkelbazillenderivaten (auch bei Tuberkulösen) kein Antituberkulin im Sinne eines Antitoxins (weder bei Mensch noch Tier) gebildet wird, das fähig wäre, mit Tuberkulin zusammen einem tuberkulösen Individuum eingespritzt, bei diesem das Zustandekommen einer Tuberkulinreaktion zu verhindern,

---

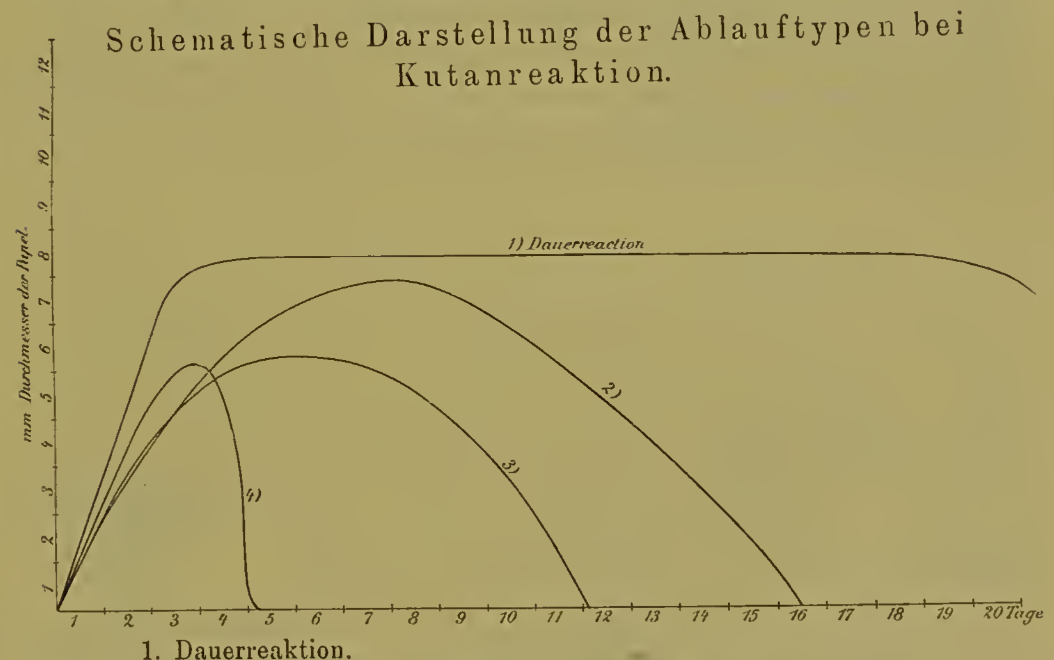
[1]) Nur hofft Hamburger (Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 29), das primäre Gift des Tuberkulins noch zu finden, was nach unserer Anschauung nicht zu erwarten ist.

3. am wichtigsten sind zum Beweis der lytischen Theorie der Tuberkulinwirkung die aus dem Ablaufe der Kutanreaktion gezogenen Schlussfolgerungen.

Wie wir uns erinnern, unterscheiden wir 3 Ablaufstypen der Kutanreaktion:

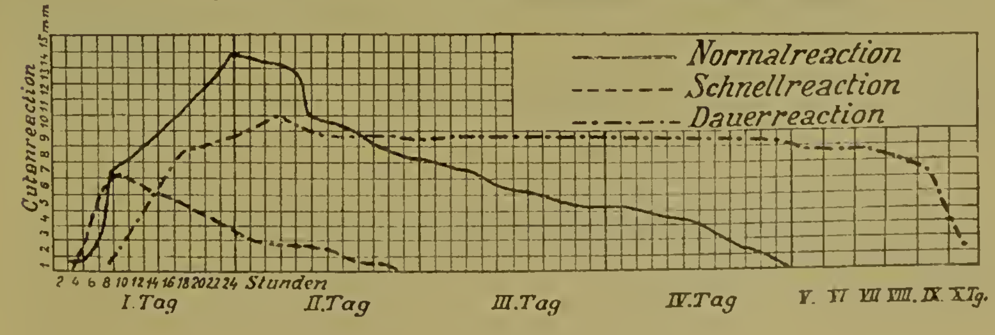
1. die Normalreaktion (s. Kurventafel 1 und 2),
2. die Schnellreaktion (s. „ 3, 4, 5),
3. die Dauerreaktion (s. „ 6, 7, 8, 10).

Es sei auch besonders auf die im Text beifolgenden Kurven hingewiesen, bei welcher alle drei Abläufe auf eine Ordinate eingezeichnet sind. Man bekommt so eine zutreffende Anschauung über den Ablauf der kutanen Tuberkulinreaktion und kann aus den Kurven und ihrem Ablauf direkt folgende Schlussfolgerungen ablesen:



1. Dauerreaktion.
2. u. 3. Zwischenformen zwischen Normal- und Dauerreaktion.
4. Normalreaktion (Ablauf in 4 Tagen).

Die Normalreaktion, die Schnellreaktion und die Dauerreaktion zum Vergleich in ein Ordinatensystem eingezeichnet.



Bei der Normalreaktion, bei der Schnellreaktion und bei der Dauerreaktion beginnt die Reaktion annähernd die gleiche Zeit nach der Tuberkulineinverleibung, verschieden ist nur die Dauer des Anhaltens der Reaktion. Wenn wir nun noch in Betracht ziehen, dass Tuberkulin lokal (und überhaupt) beim Gesunden keinerlei Reaktion hervorruft, so ist aus den Kurven direkt abzulesen, dass bei allen Tuberkulösen (aktiven und latenten) eine gleichsinnige Zustandsveränderung gegenüber der Norm besteht, derart, dass bei ihnen das an sich ungiftige Tuberkulin eine Reaktion erzeugt oder, anders ausgedrückt, dass bei ihnen Stoffe, welche aus dem Tuberkulin Giftstoffe in Freiheit setzen, vorhanden sind.

So lesen wir aus den Kurven ab, dass bei allen tuberkulös Infizierten ein Stoff vorhanden ist, der aus den Tuberkelbazillensplittern des Tuberkulins Stoffe in Freiheit zu setzen vermag, welche die Tuberkulinreaktion erzeugen, sei es eine kutane, konjunktivale oder allgemeine Reaktion. So ergeben unsere Untersuchungen **eine einheitliche Zustandsänderung** gegenüber der Norm **für alle Tuberkulösen.** (Schlussfolgerung aus der ersten Auflage.)

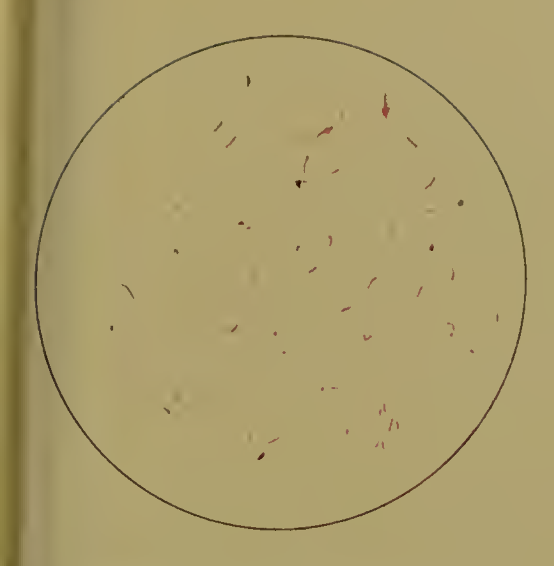
Die Bakteriolyse ist jedoch, was oftmals bei der Besprechung meiner Tuberkulintheorie nicht beachtet wird, nur ein Faktor, dem ein zweiter ebenbürtig gegenübersteht, der in der individuellen Reaktion des Körpers auf die durch die Lyse freigewordenen Gifte beruht. Schon aus der oben mitgeteilten Kurve geht hervor, dass der menschliche Körper auf die Einverleibung von Tuberkelbazillengiften in 3 verschiedenen Formen reagiert. Diese Reaktionen folgen den Gesetzen der Überempfindlichkeit, wodurch sich das klinisch so mannigfaltige Bild der Tuberkulinreaktionen erklärt.

Es handelt sich um verhältnismässig sehr einfache Vorgänge. Dass sie dem Verständnis so viele Schwierigkeiten bereiten, kann nur dadurch erklärt werden, dass einer grossen Zahl von Ärzten diese Gedankenverbindungen noch wenig vertraut sind. Man kann die Vorgänge sich durch einen Vergleich sehr leicht dem Verständnis nahe bringen. Man denke sich einen Giftstoff, der jedoch nur in Alkohol löslich ist. Dann wird eine Giftwirkung nur eintreten, wenn vorher eine Lösung in Alkohol erfolgt ist. Das Lösungsmittel, der Alkohol erfüllt hier die Rolle der Lysine; ohne Lysine gibt es keine Möglichkeit einer Giftwirkung. Die schliesslich auf die Giftwirkung sich einstellende Reaktion hängt jedoch nicht von dem Lysin (d. i. der Alkohol) sondern von der Empfindlichkeit des Organismus gegen das durch Lyse in Freiheit gesetzte Gift ab.

Weitere sehr wichtige Beweise für die Anschauung, dass die Tuberkulinwirkung mit den Resorptionsverhältnissen, d. h. mit aufschliessenden Prozessen etwas zu tun haben, ergeben sich mit systematischen Versuchen mit verschiedenen Tuberkelbazillenderivaten.

Tafel VIII.

Fig. 1.

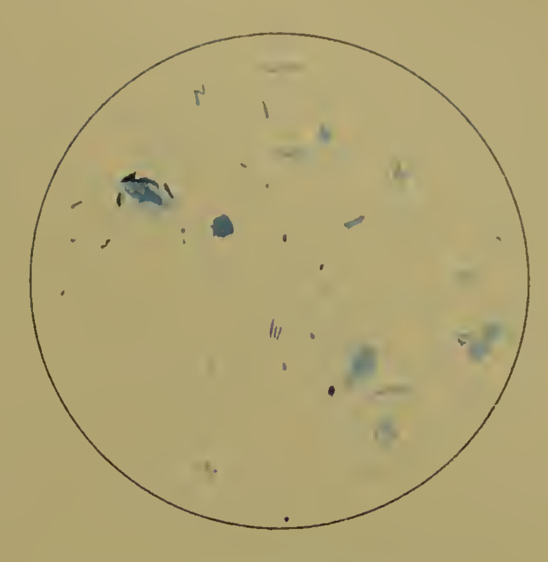


Tuberkelbazillensplitter in Tuberkulin Ruete-Enoch nach 24stünd. Zentrifugieren.

Färbung.
Karbolfuchsin, Säurealkohol, Methylenblau.

Tuberkelbazillensplitter.

Fig. 2.

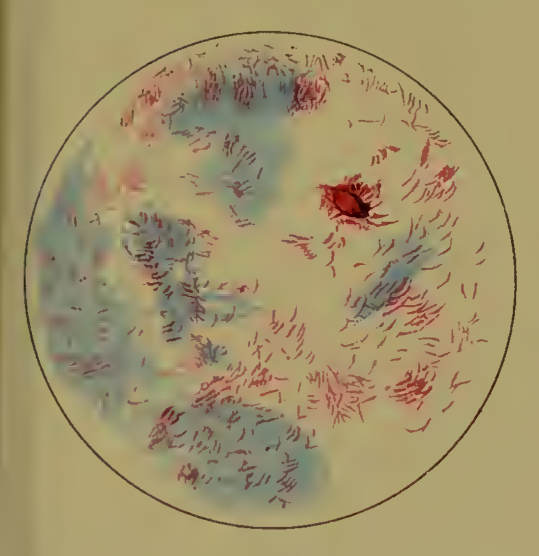


Zerriebene Tuberkelbazillen Höchst (nach Verreibung in Pulvermühlen).

Färbung wie bei Fig. 1.

Nur Detritus ohne Säurefestigkeit.

Fig. 3.

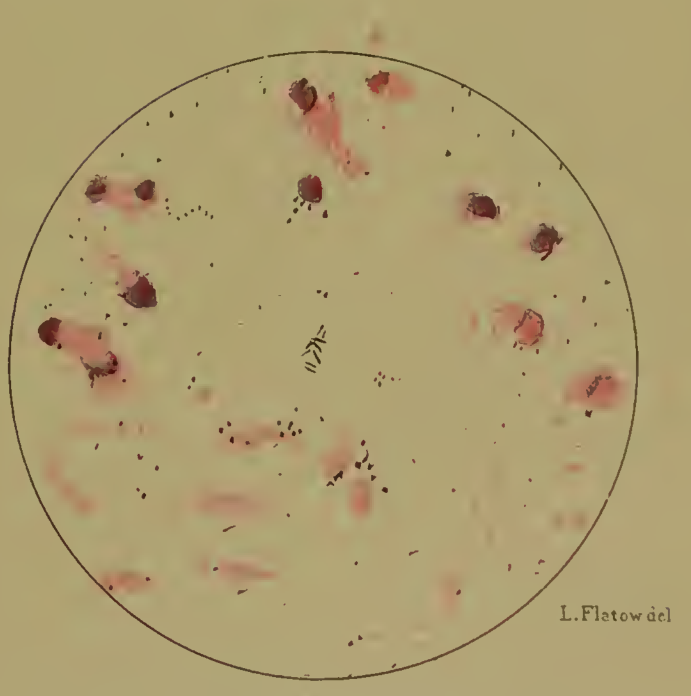


Abgetötete Tuberkelbazillen nach Verreibung im Achatmörser.

Färbung wie bei Fig. 1.

Vollkommen intakte Tuberkelbazillen.

Fig. 4.



L. Flatow del.

Zerriebene Tuberkelbazillen Höchst (nach Verreibung in Pulvermühlen).

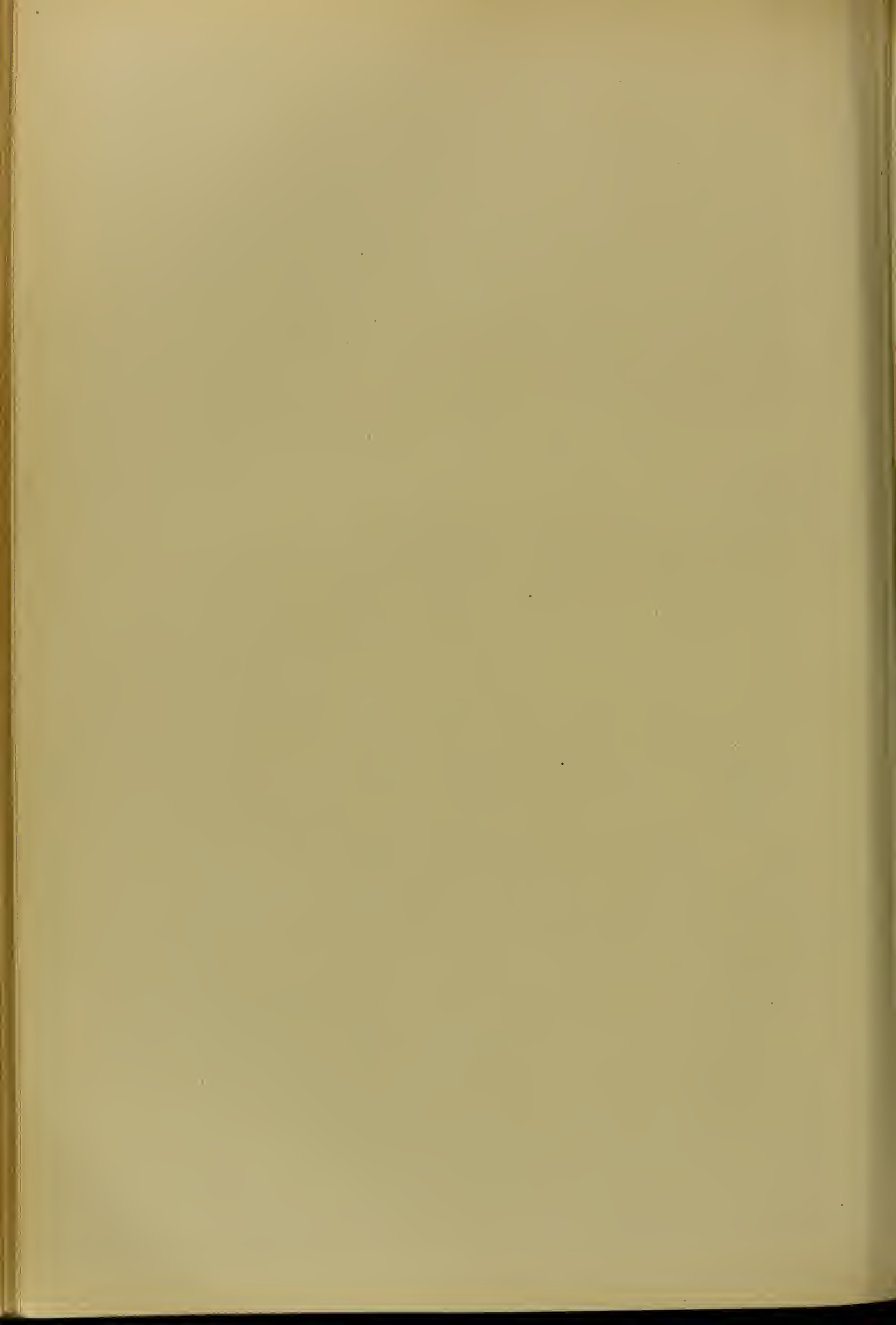
Gramfärbung,

Grampositive Bazillentrümmer

Wolff-Eisner, Frühdiagnose und Tuberkulose-Immunität. 2. Aufl.

Curt Kabitzsch (A. Stubers Verlag) Würzburg.

Kgl. Universitätsdruckerei H. Stürtz, Würzburg.



Es wurden am gleichen Individuum folgende 3 Präparate nebeneinander in Verwendung gezogen:

1. Alt-Tuberkulin Koch (Ruete-Enoch) in 25 % Lösung.
2. In Pulvermühlen zerriebene Tuberkelbazillen in 1 % und 6 % Aufschwemmung (von den Höchster Farbwerken bezogenes Präparat).
3. Emulsion intakter, abgetöteter, sonst in keiner Weise vorbehandelter Tuberkelbazillen[1]).

Die drei verschiedenen Präparate haben folgende Eigenschaften:

Alt-Tuberkul. Koch (Ruete-Enoch)	in Pulvermühlen zerriebene Tuberkelbazillen Höchst	Emulsion intakter Tuberkelbazillen
Morphologisch. Das Präparat enthält, wie schon besprochen, mikroskopisch nachweisbare Tuberkelbazillensplitter in ziemlich grosser Anzahl (cf. Abbild.).	Das Präparat ist so fein zerrieben, dass es nur noch Protoplasmaschlacken enthält und das mikroskopische Bild auf keinen Zusammenhang mit den Tuberkelbazillen hinweist.	Die Emulsion bietet morphologisch keine Differenzen gegenüber einem aus einer Tuberkelbazillenkultur hergestellten Präparat. Die Abbildung (s. d.) gibt einen guten Begriff von der Massenhaftigkeit der bei diesen Versuchen einverleibt. Tuberkelbazillen.
Färberisch. Die Splitter sind säurefest.	Die Trümmer haben bei der Verreibung sogar ihre Säureresistenz eingebüsst, d. h. bei Anwendung d. üblichen Tuberkelbazillenfärbung entfärben sie sich bei der Säureanwendung und nehmen die Nachfärbung an. Dagegen sind auch die Schlacken noch grampositiv geblieben, was eine Parallele u. Ergänzung der interessanten Muchschen Befunde (Brauers Beitr. Bd. 8, Heft 4) bedeutet, wonach es Tuberkelbazillenstämme gibt, die keine Säurefestigkeit besitzen, dagegen sich gegen Gramfärbung grampositiv verhalten. In gleicher Weise hat die Courmontsche homogene Kultur zum grössten Teil d. Säureresistenz verloren.	Färberisch verhält sich das Präparat ebenfalls wie eine Tuberkelbazillenkultur; fast alle Bakterien zeigen Säureresistenz, nur vereinzelte haben diese verloren und färben sich bei Methylenblaunachfärbung blau. cf. Tafel 8.

[1]) Die Emulsion zu 2 und 3 wird in der Weise hergestellt, dass abgewogene Mengen der Präparate im Achatmörser mit wenigen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung angerieben werden und unter langsamem tropfenweisen Zusatz derselben Lösung eine Stunde lang intensiv im Achatmörser verrieben werden; nur auf diese Weise erhält man eine Emulsion, die zu den weiter angeführten Versuchen verwendbar ist.

Die mit diesen Präparaten gemachten Beobachtungen sind folgende:

Die Kutanreaktion mit der 1 % Emulsion der in Pulvermühlen zerriebenen Tuberkelbazillen Höchst ist eine kräftige und stets stärker, als die mit 25 % Tuberkulin angestellte. Die mit der 6 % Emulsion angestellte Kutanreaktion fällt dementsprechend noch stärker aus.

Mit der Emulsion intakter abgetöteter Tuberkelbazillen wird in der grossen Mehrzahl der Fälle überhaupt keine Reaktion erzielt; bekommt man bei Tuberkulösen eine Reaktion, so ist sie gewöhnlich schwach.

In ein Schema eingetragen, stellen sich die Verhältnisse folgendermassen dar:

Es reagieren auf kutane Einverleibung von	Absolut Gesunde = absolut Tuberkulose freie	Klinisch Gesunde mit latenter oder ausgeheilter Tuberkulose	Tuberkulöse (abgesehen von progressiven Fällen)
25 % Alttuberkulin Ruete-Enoch	—	+	+
1 % Emulsion in Pulvermühlen zerriebener Tuberkelbazillen Höchst	anscheinend +	+	+
ca. 1/4 % Emulsion intakter Tuberkelbazillen	—	—	zum Teil +

Es geht aus diesen Versuchen zunächst hervor, dass die Tuberkulinwirkung nicht an die Träger der säurefesten Substanzen (Wachs und Fette) geknüpft ist, wie darum von besonderem Interesse ist, da Leber und Steinharter (Münch. med. Woch. 1908, Nr. 25) ein Tuberkulin mit Chloroform schüttelten, um Wachse und Fette zu entfernen und glaubten, auf diese Weise ein Präparat von ganz anderen Eigenschaften gewonnen zu haben. Auclair Const. chém. du bacille de Koch Arch. de méd. exp. 1907, No. 2 behauptet allerdings, dass die Säureresistenz nicht an die Fette gebunden ist, da sukzessive Entfettung mit Alkoholäther, Chloroform, ja mit 10 % kochender Kalilauge die Säureresistenz nicht zerstört.

Des weiteren zeigt sich, dass die durch Zerreibung in Pulvermühlen aufgeschlossenen Bakterien eine gleichsinnige, aber vielfach stärkere Wirkung haben als Alttuberkulin. Ist doch eine mit der 1 % Lösung zerriebene Tuberkelbazillen von Höchst angestellte Kutanreaktion viel

stärker, als eine solche mit 25 % Alttuberkulin. Es ist also die Wirkung des aufgeschlossenen Präparates eine mindestens 25 mal stärkere. Es wird hierdurch die Annahme recht wahrscheinlich, dass die gleichsinnige Tuberkulinwirkung beider Präparate, von denen das eine keinerlei Sekrete (Kulturflüssigkeit, sezernierte Toxine) enthält, auf den Leibessubstanzen der Tuberkelbazillen beruht.

Der absolut Gesunde reagiert nicht auf Tuberkulin, weil ihm die zur Aufschliessung erforderlichen Lysine fehlen; dieses ist also bland für ihn; nur bei dem Tuberkulösen werden durch die bei diesem vorhandenen lytischen Stoffe Gifte aus dem Tuberkulin in Freiheit gesetzt. Dagegen reagiert auch u. U. der Gesunde auf Tuberkelbazillenleibergifte, wenn sie ihm in einem so aufgeschlossenen Zustand dargeboten werden, wie dies in dem in Pulvermühlen zerriebenen Präparat geschieht. Die Entstehung der Reaktion ist hier dadurch erleichtert, dass dem Körper die mechanisch durch Zerreibung in Pulvermühlen aufgeschlossenen Bakterien dargeboten werden. So kann hier auch beim Gesunden eine Reaktion erfolgen, da der Körper nicht die Aufschliessung vornehmen muss (cf. jedoch Anmerkung auf S. 260) und ihm, zur Herbeiführung der Giftwirkung, nicht wie beim Tuberkulin die lytischen Stoffe fehlen, welche bei intakten säurefesten Bakterienteilen eine Lyse herbeizuführen vermögen. Doch ist bei Gesunden die Reaktion meist schwächer, wie beim latent oder aktiv Tuberkulösen, wahrscheinlich weil bei diesen der obengenannte zweite Faktor der Überempfindlichkeit fehlt.

Diese interessante Feststellung, dass das gesunde Individuum nicht auf Tuberkulin, wohl aber auf die aufgeschlossenen zerriebenen Tuberkelbazillenleiber eine Reaktion zeigen können, gibt eine genügende Erklärung für die Tatsache, dass das gesunde Individuum wohl grosse, aber nicht unbegrenzte Mengen von Tuberkulin verträgt. Wir dürfen wohl annehmen, dass neben den unaufgeschlossenen auch eine gewisse Quote aufgeschlossener Substanz im Tuberkulin vorhanden ist.

Die Emulsion intakter Tuberkelbazillen ist in keiner Weise aufgeschlossen, da eine Aufschliessung weder durch das Sterilisieren noch durch die wenig intensive mechanische Verreibung im Achatmörser erfolgt, welche allein eine Emulsionierung der Bakterien bewirkt.

Es ist bekannt, dass der Tuberkelbazillus infolge seines chemischen Aufbaues einer Lyse grosse Schwierigkeiten in den Weg legt; die gleichen Schwierigkeiten bestehen bei der Lyse einer Emulsion intakter Tuberkelbazillen. So ist der Befund verständlich, dass auf die Einverleibung einer solchen Emulsion Gesunde keine Reaktion zeigen, latent Tuberkulöse ebenfalls fast niemals reagieren, von den aktiv Tuberkulösen nur ein Teil.

Tabelle 8.

Reaktionen mit verschiedenen Tuberkelbazillenderivaten.

I. Bei Tuberkulösen.

Name	Aufnahme Nr.	Diagnose	Reaktionen mit: 25 %ig. Tuberkulin	zerriebenen Tuberkelbazillen Höchst·1 %ig	zerriebenen Tuberkelbazillen Höchst 6 %ig	Tuberkelbazillenemulsion (abgetötet, jedoch färberisch, morph. intakt)
Schöpke	530/08	Tbc. Stad. I	Sp., Sp., +, Sp.	+, +, +, <+, +	++, ++, ++, +, +	— — Sp., Sp.
Herzog	531/08	do.	Sp., +, +, +	++, ++, ++, ++, ++	+++, ++++, ++++, +++, +++, ++	+, +, +, ++, ++
Blödorn	1189/08	do.	+, +, Sp./+, Sp.	+, +, +, Sp.	++, ++, ++, +	+, +, +, Sp.
Nauhsed	901/08	do.	—, Sp., Sp., +	+, +, +, +	++, ++, ++, <++	Sp. — — —
Warnstedt	1332/08	Tbc. Stad. II	+, +, Sp., Sp.	++, ++, +, ++	++, ++, ++, ++	Sp., +, +, ++
Bartsch	1290/08	Pleurit. tub.	+	++, ++, <++, +, +	+++, +++, <+++, ++	+ — — —
Pawl.	—	Tbc. Stad. I	+, +, Sp., Sp.	+, +/++, +, Sp.	++, ++, +, +	+, +, Sp., Sp.
Weiss	505/08	do. II	—	++, <++, <++, <++	++, <++, <++, <++	— — — —
Otto	819/08	do. III	— — — —	— — — —	Sp., Sp., Sp.	— — — —
Hübner	1655/08	do. III	— — — —	— Sp., Sp. —	— Sp., Sp. —	— — — —
Schulze	305/08	Pleurit. dupl., nicht suspekt	Sp./+, +, Sp.	++, +, +, +, +	++, +, +, +, +	— Sp. — — —
II. Bei Gesunden (d. h. nicht klinisch Tuberkulösen).						
Herter	1349/08	—	Spät- u. Dauerreaktion	Sp., Sp., Sp., +	+, +, +, +, ++, ++	— — — —
Lessing	1404/08	—	— — — —	Sp., +, +, +	Sp., +, +, +	— — — —
Splinter	986/08	—	— — — —	Sp., +, +, +	Sp., +, +, +	— — — —
Bei gesunden Kindern.						
Schweizer	732/08	—	— — — —	+, +, +	+, +, +	— — — —
Worlitz	577/08	—	— — — —	+, +, Sp., +	+, +, +, +, +	— — — —
Näther	465/08	—	— — — —	+, +/Sp., Sp.	+, +, Sp., Sp.	— — — —
Genske	816/08	—	— — — —	+, +, +, +	+, ++, <++, +	— — — Sp.

17 weitere gleichlautende Protokolle von klinisch Gesunden werden nicht mitgeteilt; ich erwähne davon nur Heisig, Chorea hered. tarda, da er sogar auf 1proz. zerriebene Tuberkelbazillenaufschwemmung nicht reagierte. Um nicht missverstanden zu werden, wiederhole ich nochmals: Die Aufschliessung der zerriebenen Tuberkelbazillen erleichtert die Resorption; etwas muss aber auch hier der Körper noch hinzu tun, ebenso wie bei der Resorption von Eiweiss, das an Aufgeschlossenheit den zerriebenen Tuberkelbazillen Höchst gleicht und bei dem ebenfalls erst bei der Reïnjektion — d. h. nach erfolgter Umstimmung — Reaktionen beobachtet werden. Bei der Erstinjektion treten — wenn überhaupt — Erscheinungen erst nach 8 Tagen ein. So lange dauert anscheinend die Umstimmung cf. l. c., Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 40, H. 3.

Gesunde vermögen mit zerriebenen Bakterien Reaktion zu geben, mit Tuberkulin und intakten Bazillen nicht.

Tuberkulöse vermögen mit zerriebenen Bakterien und mit Tuberkulin Reaktion zu geben, mit intakten Bakterien nur zum Teil.

Es wäre eine irrige Anschauung, wollte man annehmen, dass nur gegenüber den Derivaten der Tuberkelbazillen die Ermöglichung der Resorption eine so grosse Bedeutung besitzt. Wir haben schon an anderer Stelle auf die Beschleunigung der Resorption als eine und mit die wichtigste Ursache der bei Reinjektion eintretenden Überempfindlichkeitserscheinungen hingewiesen, so bei der Reinjektion von Eiweiss, von Bakterien, beim Heufieber u. a. m. Es ist kein Zufall, dass gerade ich die oben angeführten Versuche anstellte, denn ich habe schon seit längerer Zeit versucht, experimentell der Lösung dieser wichtigen Frage etwas näher zu kommen. So habe ich vor kurzem in der Berl. klin. Woch. 1908, SA. S. 10 über Versuche berichtet, aus denen hervorgeht, dass der durch die Buchnerpresse gut aufgeschlossene und resorbierbar gewordene Gehirnpressaft eine viel grössere Giftigkeit besitzt, als eine im Latapieapparat hergestellte gröbere und daher schwerer resorbierbare Verreibung.

Es ist dies alles sehr leicht verständlich und gibt eine einfache Erklärung für die bei der Tuberkulinwirkung vorliegenden Verhältnisse, die sonst der Analyse ausserordentlich grosse Schwierigkeiten entgegensetzen.

Nur ein Einwand, den wir selbst erheben, muss hier Besprechung finden. Wie können wir annehmen, dass der mechanisch vollkommen aufgeschlossene Tuberkelbazillus, den wir als „Tuberkelbazilleneiweiss" bezeichnen wollen, beim völlig Gesunden eine Reaktion auslöst, wo wir doch sogar für gelöstes Eiweiss, z. B. für Serum (s. w. o. S. 260) doch die Anwesenheit von Lysinen annehmen, um eine Wirkung herbeizuführen,

Nun wissen wir aber, dass der Körper für eine Reihe von Eiweissstoffen schon ohne Vorbehandlung Lysine besitzt, wie z. B. z. T. gegen Typhuseiweiss (cf. Abschnitt über Spezifizität) ebenso wie er spontan ohne Vorbehandlung Bakteriolysine und Hämolysine enthält. Ja, eine logische Konsequenz der Ehrlichschen Seitentheorie scheint zu erfordern, dass der Körper nur dann Reaktionsstoffe in grösserer Menge zu bilden vermag, wenn er von Anfang einige Lysine (ev. auch nur in Form von sessilen Rezeptoren) besessen hat.

So wäre es nicht ganz unverständlich, wenn man annimmt, dass auch der gesunde Körper, der mit Tuberkelbazillen noch niemals in „Reaktionskontakt" getreten ist, einige Lysine enthält, die genügen, um mechanisch vollkommen aufgeschlossenes Tuberkelbazilleneiweiss

zur Wirkung zu bringen, gegenüber den schwerer lysierbaren säurefesten Splittern im Tuberkulin oder etwa gar gegenüber intakten Tuberkelbazillen versagen. Es erscheint sehr glücklich, diese Schwierigkeit auf quantitative Differenzen zurückzuführen, da wir ja nach dem Mitgeteilten auch bei Tuberkulösen quantitative Differenzen des lytischen Vermögens feststellen, indem alle Tuberkuline zu lysieren vermögen, nur ein Teil dagegen intakte Tuberkelbazillen. Wer diese quantitativen Differenzen zur Erklärung der beobachteten Tatsachen nicht für genügend erachtet, dem bleibt es unbenommen, neben den quantitativen auch qualitative Differenzen der Lysine anzunehmen, doch muss man sich darüber klar sein, dass diese Annahme bisher eines Beweises entbehrt.

Nun zum zweiten Faktor, zu der Überempfindlichkeit. Wir glauben, mit dem Mitgeteilten bewiesen zu haben, dass bei der Tuberkulinwirkung die Lyse eine Rolle spielt und die in Erscheinung tretende Reaktion etwas mit der Ermöglichung der Resorption zu tun hat. Der zweite Faktor ist bedingt durch die individuelle Reaktion, die der Körper auf die in Freiheit gesetzten Tuberkelbazillengifte ausübt. Es handelt sich um die wiederholte Einverleibung einer körperfremden Eiweisssubstanz und die Reaktion folgt daher den Gesetzen der Überempfindlichkeit.

Löwenstein und Rappaport (Deutsche med. Wochenschrift 1904, S. 835) sind die ersten, die der Überempfindlichkeit bei der Tuberkuloseinfektion eine Rolle zuerkannt haben. — Sie haben ferner gezeigt, dass eine Überempfindlichkeit gegen Alttuberkulin gleichzeitig eine solche gegen die anderen Tuberkulinpräparate setzt.

Sie stellten bei ihren Heilstättenpatienten fest, dass die Überempfindlichkeit im Verlauf der Tuberkulose zunimmt; unsere Befunde zeigen, dass sie von einem bestimmten Punkte an wieder abnimmt. Diese Angabe hat vielfachen Widerspruch gefunden. Die Differenz erklärt sich dadurch, dass wirklich progresse Fälle kaum in die Heilstätte gelangen. Die tatsächliche Übereinstimmung unserer Befunde geht aber schon daraus hervor, dass die erwähnten Autoren bei manifesten Tuberkulosen in 20 %, bei geschlossenen Tuberkulosen in 63,3 % (bei subkutaner Tuberkulininjektion) Überempfindlichkeit fanden.

Ausgehend von der Beobachtung, dass die wiederholte Injektion der gleichen Tuberkulindosis eine schnellere und meist auch verstärkte Reaktion bewirkt, haben Löwenstein und Rappaport kleine Tuberkulindosen angewandt, (0,2 mg etc.) mit der sie bei Tuberkulösen zwar keine Reaktion auslösten, diese aber als Überempfindlichkeitsphänomen erhalten, wenn sie mehrfach diese kleine Dosis injizierten.

Diese Methode wird zur diagnostischen Verwendung infolge ihrer Gefahrlosigkeit empfohlen, was an dieser Stelle nur nebenbei erwähnt sei. Es interessiert uns hier auch nicht, dass eine Reihe von Autoren die Methode in diagnostischer Beziehung nicht für ausreichend erachtet; es genügt uns hier die Feststellung, dass in einer Reihe von Fällen bei Tuberkulösen mit minimalen Dosen von Tuberkulin eine Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin erzeugt werden kann. Dass die Summationstheorie diesem Phänomen gegenüber versagt, haben wir schon an anderer Stelle dieses Werkes auseinandergesetzt.

Die Resultate sind mit dieser Methode ungefähr die gleichen, wie mit der alten Kochschen Subkutanmethode, d. h. also, die Überempfindlichkeit tritt auch bei latenten und ausgeheilt Tuberkulösen in Erscheinung. Doch scheinen zur Auslösung der Überempfindlichkeit bei latent tuberkulösen häufigere Wiederholungen der Injektion erforderlich zu sein, wie bei aktiv Tuberkulösen.

Ausser dem Auftreten der verstärkten und beschleunigten Reaktion sind als Überempfindlichkeitsphänomene die verschiedenen Reaktionsformen auf den gleichen einwirkenden Reiz anzusehen, die wir schon mehrfach besprochen haben.

Wenn wir so zeigen, dass die Einverleibung von Tuberkulin den Gesetzen der Überempfindlichkeit folgt, so wäre es damit eine körperfremde Eiweissubstanz, ein Endotoxin. Nun ist aber zu bedenken, dass die wiederholte Einverleibung von Tuberkulin beim absolut Gesunden beine Überempfindlichkeit hervorruft, sondern dass diese nur beim Tuberkulösen auftritt.

Nachdem ich gefunden hatte, dass die Injektion einer jeden körperfremden Eiweissubstanz eine Überempfindlichkeit zustande bringt, war ich 5 Jahre hindurch mit Versuchen beschäftigt, den Nachweis zu erbringen, dass es sich beim Tuberkulin um ein Endotoxin handelt. Ich reïnjizierte immer wieder Meerschweinchen mit grossen und kleinen Dosen Tuberkulin, ohne irgendwie konstante Resultate, die für die Entstehung einer Überempfindlichkeit sprachen, zu bekommen. Auch bei zerebraler Injektion von Tuberkulin bekommt man keine konstanten Resultate, die auf eine Tuberkulinwirkung zu beziehen wäre.

Gelingt es, Tiere durch wiederholte Tuberkulineinverleibung zu töten, erhält man kein Bild von tuberkulösen Veränderungen, einige Male habe ich in der Leber kleine Lymphome gesehen; meist findet man nur eine kolossale Blutüberfüllung sämtlicher Organe, einen Befund, den ich als charakteristisch für den sogenannten Eiweisstod ansehe. Dasselbe fand Lagriffoul (Soc. de biol. 07 No. 1), wenn es ihm gelungen war, mit grossen Mengen seiner homogenen Tuberkelbazillenkultur ein Meerschweinchen zu töten.

So war es mir lange Zeit unsicher, was denn das Tuberkulin überhaupt ist. Ein Toxin konnte es noch weniger sein, denn seine Injektion erzeugt weder beim Gesunden noch beim Tuberkulösen ein

Antitoxin,[1]) eine Annahme, die bei dem für Tuberkulose hochempfänglichen Meerschweinchen schon von vornherein wenig Wahrscheinlichkeit hat. Auch durch den negativen Erfolg der zerebralen Injektion wird die Annahme eines Toxins widerlegt. Lingelsheim glaubte, bei zerebraler Injektion eine spezifische Giftwirkung gefunden zu haben, was Neufeld energisch bestreitet. Unsere Versuche bestätigen die Neufeldsche Ansicht.

So ist es aber verständlich, wenn über die Natur des Tuberkulins die verworrensten Anschauungen Platz greifen konnten, die eine Klärung darum so erschwerte, weil sie die Formulierung der in Betracht kommenden Probleme fast zur Unmöglichkeit machten.

Marmorek (Soc. de biol. 1907, Nr. 3) betrachtet das Tuberkulin als einen Stoff, der eingespritzt die Tuberkelbazillen veranlasst, das wahre Tuberkulosetoxin abzuscheiden. Nach Alexander (Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 11—13) ist das Tuberkulin kein „Gegengift" gegen den Tuberkelbazillus, sondern nur ein Heilmittel für die durch den Tuberkelbazillus gesetzten Veränderungen. Er beruft sich auf die Wassermannschen Ausführungen: „das Tuberkulin ersetzt nur die durch den Wurm in das Holz gefressenen Löcher durch Narbengewebe."

Es ist uns jetzt verständlich, warum das Meerschweinchen und der gesunde Mensch auf Tuberkulin nicht reagieren: da wir wissen, dass ihnen die Lysine fehlen; wir wissen jetzt auch, dass dieses Nichtreagieren nicht auf einer eigentlichen Immunität beruht — weder auf einer antitoxischen oder noch sonst einer — und wundern uns nicht mehr darüber, dass ein solches, Tuberkulin unempfindliches Tier trotzdem an bazillärer Tuberkulose erkranken kann. Diese Schutzlosigkeit des „Tuberkulin immunen" Tieres gegenüber der Invasion der Tuberkelbazillen hatte früher eines der schwierigsten Probleme dargestellt, da es allgemein bekannt ist, dass eine Invasion toxinerzeugender Bakterien bei Gegenwart von Antitoxin nicht möglich ist.

Die Tatsache, dass die Tuberkulinunempfindlichkeit[2]) auf dem Fehlen der Lysine beruht, macht es verständlich, dass gerade in einem solchen Organismus der Tuberkelbazillus schrankenlos zu wachsen vermag.

---

1) Es ist dies zu folgern aus Versuchen von Petit (zit. nach seiner Monographie) sowohl bei Tuberkulösen wie bei mit Tuberkulin behandelten Kaninchen, aus eigenen Versuchen, ferner aus solchen von Cohn, Berl. klin. Woch. 1908.

2) Die andere Form, der Tuberkulinunempfindlichkeit, findet nachher seine Besprechung.

So gibt die Auffassung des Tuberkulins als Endotoxin, der sich Lüdke schon vollkommen angeschlossen hat (Münch. med. Woch. 1908, Nr. 15) und die lytische Theorie der Tuberkulinwirkung eine Aufklärung für verschiedene Tatsachen, deren befriedigende Deutung sonst Schwierigkeiten bereitet hatte. Nur ein Punkt dieser Theorie bedarf noch einer besonderen Besprechung. Die Frage, wie ist es möglich, dass, wenn Tuberkulin ein Endotoxin ist, die wiederholte Einverleibung dieser Substanz nicht zur Bildung von Lysinen und damit zur Entstehung einer Überempfindlichkeit führt, dass nur lebende Tuberkelbazillen die Bildung dieser Lysine herbeizuführen scheinen. Speziell Hamburger hat darauf hingewiesen, dass beim Gesunden auch wiederholte Tuberkulineinverleibung nicht zu einer Tuberkulinreaktion führt und unsere Befunde am Menschen schienen für die gleiche Auffassung zu sprechen.

Man kann zunächst anführen, dass den Pollen gegenüber, welche das Heufieber auslösende Gift darstellen und an deren Endotoxincharakter kein Zweifel mehr bestehen kann, der Organismus sich ganz gleichartig verhält. Obwohl wir annehmen müssen, dass während der Pollenstreuperiode jeder Mensch dieses körperfremde Eiweiss auf die Schleimhäute bekommt, erkrankt doch nur ein relativ kleiner Teil an Heufieber, ganz offenbar, diejenigen, welche Lysine bilden oder haben und somit wiederholt das Polleneiweiss resorbieren. Es liegen die Verhältnisse bei der Pollenprobe an der Konjunktiva und bei der Konjunktivalreaktion mit Tuberkulin so ausserordentlich gleichartig, dass es kein Zufall ist, dass meine Beschäftigung mit Pollenproben zur Entdeckung der Konjunktivalreaktion mit Tuberkulin führte.

Die Heranziehung der Pollenempfindlichkeit macht es verständlich, warum nicht jede Injektion von Tuberkulin beim Gesunden zur Lysinbildung und somit zur Reaktion auf erneute Injektion von Tuberkulin führt. Nicht verständlich wird dagegen die Beobachtung, dass das Vorhandensein lebender Tuberkelbazillen stets zur Lysinbildung und damit stets zum Zustandekommen einer Tuberkulinreaktion nach Tuberkulineinverleibung führt. Es sei dieser Punkt, der einzige, der aus den Anschauungen, die wir aus unseren Versuchen ableiteten, keine Erklärung findet, hier mit besonderer Schärfe hervorgehoben.

Es bedarf noch weiterer Untersuchungen, ob es sich um quantitative Verhältnisse handelt, oder ob etwa dem lebenden Tuberkelbazillus besondere Eigenschaften zukommen, die seinen Derivaten abgehen. So nahe diese Annahme zu liegen scheint, möchte ich sie doch nach allem, was ich von der Wirkung der Tuberkelbazillenderivate gesehen habe, solange nicht für richtig halten, als bis das Gegenteil erwiesen wäre. Denn wir müssen uns vorstellen, dass bei einer tuberkulösen Infektion dauernd, aber in sehr kleinen Mengen Tuberkulin zur Re-

sorption gelangt, wie dies im Versuch wohl noch niemals nachgeahmt worden ist. Am meisten werden die quantitativen Verhältnisse der Infektion in den Versuchen von Heymans nachgeahmt, bei denen lebende Tuberkelbazillen, aber in Kollodiumsäckchen Tieren einverleibt wurden und diese dann Tuberkulinreaktion zeigten, indem durch das Säckchen die löslichen Produkte der Tuberkelbazillen hindurchpassieren. Und weiter gibt es einige Versuche, die darauf hinzuweisen scheinen, dass nach Tuberkulininjektionen beim Gesunden unter Umständen vielleicht doch eine Lysinproduktion einsetzen kann. Ausgedehnte Tierversuche, über die ich demnächst noch ausführlicher berichten werde, berechtigen schon jetzt zu dem Schlusse, dass auch nach Injektion von (toten) Tuberkelbazillenderivaten die Lysinbildung eintritt, dass hierzu also lebende Tuberkelbazillen nicht erforderlich sind. Es ist dies eine Bestätigung unserer obigen Ausführungen.

Da sind zunächst sehr sorgfältige, schon vor Jahren angestellte Versuche von Trudeau, der fand, dass Tiere bei vorhergehender Injektion toter Tuberkelbazillen 99 Tage nach einer Tuberkuloseinfektion am Leben blieben, während die Kontrolltiere nur 70 2/3 Tage lebten. Die vorhergehende Injektion lebender, abgeschwächter Tuberkelbazillen hatte allerdings eine grössere Schutzwirkung; die betroffenen Tiere lebten 155 Tage. (Trudeau the medic. News 30. 9. 1905.)

Niemann Centr. f. Bakt. Bd. 29, 1896. Nr. 6 und 7 glaubt durch Tuberkulininjektionen bei Tieren eine Immunität erzeugt zu haben derart, dass eine nachträgliche Infektion mit Tuberkelbazillen keine Tuberkulose erzeugt. Es soll diese Immunität aber schon nach 2—7 Wochen nach der Injektion verschwinden. Wahrscheinlich handelt es sich bei den Angaben um Versuchsfehler. Römer (Techn. d. Imm.-Forsch. Bd. II. S. 933) glaubt z. B., dass mit toten Bazillenprodukten keine eindeutige Immunisierung bisher erzielt sei.

Wie aus dem schon Angeführten sich ergibt, ist die Idee, mit artfremden lebenden Tuberkelbazillen als Vakzine zu arbeiten, nicht ganz neu. Trotzdem kann der Methodik eine gewisse Berechtigung nicht abgesprochen werden, die sich aus der Gleichheit der Tuberkelbazillengifte einerseits, und aus der Wahrscheinlichkeit andererseits ergibt, dass die dem betreffenden Körper nicht angepassten Bakterien vielleicht keinen Schaden anrichten werden. In diesem Sinne verwendet Möller seine Blindschleichenbakterien, Friedmann seine Schildkrötentuberkelbazillen, v. Behring menschliche abgeschwächte Tuberkelbazillen zur Rinderimmunisierung als Vakzins. Diese Grundlage anzuerkennen, ist aber ganz etwas anderes, als die bisher mitgeteilten Erfolge für beweisend zu erachten. Etwas mehr Kritik wäre hier dringend zu wünschen, vor allem bei Selbstversuchen, die nur dann angestellt werden sollten, wenn wirklich ein Problem soweit vorbereitet ist, dass die Anstellung eines Selbstversuchs die Entscheidung gibt. Was beweist es, wenn Klemperer sich Rindertuberkelbazillen injizierte, ohne an Schwindsucht zu erkranken? Was beweist es, wenn Möller nach Vorbehandlung mit Blindschleichentuberkelbazillen sich menschliche Tuberkelbazillen injizieren konnte, ohne zu erkranken? Das „Heroische“ dieses Versuchs scheint das Kritiklose desselben haben übersehen lassen, denn ist es kein Kontrollversuch, wenn wirklich ein Meerschweinchen an der gleichen Infektion zugrunde ging? Muss man auch heute noch darauf hinweisen, dass ein Mensch in bezug auf Tuberkuloseinfektion sich nicht wie ein Meerschweinchen verhält und dass mindestens 30% der Menschen mit einer tuberkulösen Infektion fertig zu werden vermögen!

Eine ausführliche historische Darlegung der Frage der Vakzination von Menschen und Tieren zu Schutz- und Heilzwecken findet man in der schon zitierten Arbeit Römers auf S. 333. Das Endresultat ist ein geradezu niederschmetterndes; die Erfolge der betreffenden Autoren konnten von anderen Forschern nicht wieder erhalten werden und unter diesen Forschern befindet sich Koch, Schulz, Neufeld, Dieudonné u. a.

Günstiger sind unzweifelhaft die Ergebnisse der Behringschen Versuche bei Rindern, soweit sie die Schutzimpfung, nicht die Heilung von tuberkulösen Rindern betreffen. Nur ist es unaufgeklärt, wie es kommt, dass die Injektion von Menschentuberkelbazillen bei Rindern so andere Resultate gibt, als die bisher geübte Injektion anderer lebender artfremder Tuberkelbazillenvakzins. Und weiter ist es nicht verständlich, wie man die Tuberkulinprobe zur Kontrolle der Wirksamkeit der Schutzimpfung heranziehen und die Impfung für erfolgreich halten kann, wenn die Tiere nach einiger Zeit nicht mehr auf Tuberkulin reagierten. Wissen wir doch einerseits, dass u. U. tuberkulöse Rinder nicht auf Tuberkulin reagieren, dass tuberkulöse Rinder sehr leicht ihre Tuberkulinempfindlichkeit verlieren und dass schliesslich das Überstehen einer Infektion — und das ist doch schliesslich die intravenöse Zufuhr des lebenden Vakzins — auch nach der Ausheilung eine Tuberkulinempfindlichkeit unterhalten kann.

Erwähnt werden muss schliesslich noch die von Heymans in Gent stammende Schutzimpfungsmethode beim Rinde. (W. Kl. W. 08 Nr. 25.)

Er bringt nach der Methode des Institut Pasteur in Schilfrohr-Kollodiumsäckchen dem Tiere eine lebende Tuberkelbazillenkultur bei, aus der die diffusiblen Stoffwechselprodukte langsam und allmählich diffundieren. Dass dies der Fall ist, zeigt er an der sich ausbildenden Tuberkulinempfindlichkeit und an der tuberkulösen Struktur des das Schilfrohrsäckchen umschliessenden Gewebes.

Es erfolgt so die Durchflutung des Körpers mit den tuberkulösen Stoffwechselprodukten in gleicher Weise, wie bei der Infektion, was wir bei der Frage der Immunisierung mit Tuberkulin als Ideal aufgestellt haben (s. d.) Dosenschwankungen und Erschütterungen des Körpers, die ihren Ausdruck in Schwankungen des opsonischen Index finden, werden auf diese Weise vermieden. Es wäre dies eine ideale Immunisierungsmethode, wenn es mit absoluter Sicherheit stets gelingt, die lebenden Tuberkelbazillen an einem Verlassen des Säckchens zu hindern.

Es ist dann der gleiche Immunisierungsvorgang wie bei der natürlichen Infektion, der in 90% zur Heilung führt und darüber hinaus Schutz verleiht, ohne dass es den von ihren Stoffwechselprodukten getrennten Bakterien möglich ist (wie in mindestens 10% der Fälle bei natürlicher Infektion), zu einer weiter fortschreitenden Infektion, zu führen.

Im Prinzip gleicht die Methode vollkommen der von uns geübten Technik, einen Lupus ohne lebende Tuberkelbazillen zu Immunisierungs- und Heilzwecken zu erzeugen.

Die Resultate Heymans sollen günstig sein; gegen die Ermittelung der Resultate mit Tuberkulininjektionen erheben wir die gleichen Bedenken, wie wir sie gegenüber dem Behringschen Verfahren ausgesprochen haben. Doch sollen die nach dem Verfahren behandelten Tiere sowohl gegen experimentelle, wie gegen Spontaninfektion eine grössere Resistenz gezeigt haben, als die Kontrolltiere.

Von ganz prinzipieller Bedeutung sind die Versuche, die Nichols (ebenfalls in Saranac Lake) angestellt hat (Med. News, New-York, 30. September 1905), um die histologischen Vorgänge der tuber-

kulösen Infektion beim vorher vakzinierten und nicht vakzinierten Tier (Trudeausche Versuche) zu verfolgen.

Die Ergebnisse sind kurz folgende:

Das nicht vorher vakzinierte Tier (Kaninchen) zeigt in den ersten Tagen koine klinischen Erscheinungon. Erst in der zweiten Woche begannon Temperatursteigerungen.

Nach 24 Stunden: makroskopisch bei der Sektion keine Veränderungen; mikr. Tuberkelbazillenhaufen in d. Kapillaren.

Nach 5 Tagen: Befund fast unverändert; leichte beginnende Kongestion in den Lungen; makr. keine Tuberkel, mikr. kleine Tuberkel nachweisbar; fast keine Beteiligung der bindegewebigen Septa.

Nach 17 Tagen schreitet die Infektion deutlich vorwärts und bietet keine Besonderheiten von dem bekannten Ablauf einer tuberkulösen Infektion.

Beim vakzinierten Tier tritt schon in den ersten 4 Tagon Temperaturerhöhungen und Allgemeinerscheinungen auf, in der zweiten Wocho wurde das klinische Verhalten normal.

Nach 24 Stunden zeigen die Lungen Kongestion, etwas dichtere Konsistenz und kleine hämorrh. Punkte, besonders naho der Pleura. Um die in den Kapillaren steckenden Tuberkelbazillen findet sich eine mächtige entzündliche Reaktion 2—3 Tage. Die beschriebenen Erscheinungen nehmen an Stärke und Ausdehnung zu; die Bakterien lassen sich z. T. nicht gut färben und sind z. T. in Epitheloidzellen eingeschlossen.

5 Tage: Die Lungen sind sehr voluminös und kollabieren nicht, sind blutüberfüllt und zeigen viele hämorrhagische Punkte. Die Bakterien sind fast alle schlecht färbbar und die Umgebung der Tuberkel stark injiziert.

9 Tage: von jetzt ab setzt eine Rückbildung ein, die innerhalb 30 Tagen zum völligen Schwinden aller Erscheinungen führt. Am neunten Tage sind die Erscheinungen noch in voller Ausbildung und erwecken den Eindruck einer sehr schweren Infektion. Das Ganze erinnert beinahe an das Bild einer Pneumonie. Verkäsung der Tuberkel fehlt und Bazillen sind nur sehr spärlich und diese sind vollkommen degeneriert.

Am 17. Tage sind die Tuberkelbazillen ganz verschwunden.

Die Tuberkel verschwinden, die zentrale Partie löst sich auf, die reiche Gefässbildung geht wieder zurück und ist stellenweise nur noch daran zu erkennen, dass die kleinen Gefässe mehr Kerne aufweisen als normal.

Die Bedeutung dieser Versuche ist eine überaus grosse: die Ergebnisse sind fast identisch mit denen, die ich 1903/04 bei der Injektion von Bakterien, kernhaltigen Erythrozyten (Berl. klin. Woch.

1903 Nr. 17—20) erhalten haben und die mich veranlassten, die lytische Theorie auf weite Gebiete der Immunitätsforschung auszudehnen. Ganz die gleichen Resultate ergeben sich aus den Nicholschen Versuchen: das beschleunigte Inwirkungtreten der in den Bazillen enthaltenen Stoffe infolge der beschleunigten Auflösung der Tuberkelbazillen selbst treten uns in plastischer Sicherheit entgegen.

Zu erwähnen in diesem Zusammenhange sind weiter die Versuche von Calmette, Breton und Petit an Kaninchen, die ergeben, dass eine positive Konjunktivalreaktion dann auftritt, wenn man 16 Stunden vorher kleine Tuberkulindosen (1—5 mg) injiziert hatte (negative dann, wenn man grosse Mengen (10—100 mg) vorher injiziert. Doch sei bemerkt, dass ich derartige Resultate nie erhalten konnte und dass mir abgesehen hiervon, aus theoretischen Gründen dieser Befund unwahrscheinlich vorkommt.

Denn unzählige Tierversuche und Befunde am Menschen lassen die Tatsache doch unzweifelhaft erscheinen, dass beim Gesunden auch wiederholte Tuberkulininjektionen keine Umstimmung herbeizuführen vermögen. Es liegt dies in der Natur des Tuberkulins begründet und darum ist das Suchen nach nativen, nicht veränderten Toxinen des Tuberkelbazillus, das seit Troudeau's und Baldwin's geistvollen Versuchen (Amer-journ. of med. scienc. Dez. 1898 (Jan. 1899) nicht aufgehört hat, bisher ein vergebliches geblieben. Die Gifte des Tuberkelbazillus sind im Gegenteil so ausserordentlich widerstandsfähig gegen äussere Eingriffe — im Gegensatz zu anderen Endotoxinen — dass sie durch Hitze, Lagern, Belichtung etc. in ihrer Wirkung fast gar nicht verändert werden. Das Tuberkulin kann geradezu als der Typus eines haltbaren Endotoxins bezeichnet werden.

Findet die Tuberkulinwirkung durch den „Allergiebegriff“ eine Klärung?

v. Pirquet glaubt die Tuberkulinreaktion als Allergie erklären zu können; ganz abgesehen davon, dass dies nur ein neues Wort ist, das sich im wesentlichen mit dem Begriffe der Überempfindlichkeit deckt und nichts anderes aussagt, als dass der Körper, der mehrmals mit Antigenen in Berührung getreten ist, anders reagiert, als der Körper, der zum ersten Male mit den betreffenden Stoffen in Kontakt kommt. Für die uns hier interessierenden Fragen versagt der Begriff der Allergie absolut. Allergie kann es nicht erklären, wenn ein Individuum beim ersten Zusammentreffen mit Typhusgift eine Reaktion aufweist, ebensowenig wie die gleiche Reaktion mit abgetöteten Paratyphus und Kolibazillen (cf. Link, Münch. med. Woch.

1908, Nr. 14, Entz, Wiener klin. Woch. 1908, Nr. 12). Vor allem vermag die Allergie die Tuberkulinreaktion selbst nicht zu erklären, da ja, wie wir wissen, die wiederholte Einverleibung von Tuberkulin beim gesunden Organismus keine Reaktion, also auch keine Allergie hervorruft (cf. auch Hamburger, Münch. med. Woch. 1908, Nr. 23).

Beim Tuberkulin liegt es ganz klar, dass die Allergie im Sinne Pirquets nicht von einem, sondern von zwei Faktoren abhängt: von der Aufschliessung der eingeführten Substanz durch Lyse und von der Überempfindlichkeit, die sich nur entwickeln kann, wenn die Aufschliessung erfolgt ist. Dieser zweite Faktor ist nun ebenso wichtig für das Zustandekommen der Reaktion wie der erste, da er allein es erklärt, dass ein Individuum unter scheinbar gleichen Verhältnissen (gleicher Zeitraum bestehender tuberkulöser Infektion) auf die Einführung der gleichen Substanz so verschieden reagieren kann.

Bei der Allergie im Pirquetschen Sinne handelt es sich um das Zusammenwirken mehrerer differenter Faktoren, und darum scheint mir der Ausdruck nicht ganz glücklich gewählt, wie manche Autoren es darstellen. Ein Körper, der Lysine von selbst enthält und darum schon auf die erste Injektion von körperfremder Eiweisssubstanz reagieren kann, handelt nach Pirquet nicht allergisch, und ein anderer Organismus, der die Lysine erst nach der Erstinjektion bildet und dann bei der Reïnjektion so reagiert, wie der erwähnte schon bei der Erstinjektion reagierte, der sollte Allergie aufweisen! Allergie ist für mich die Reaktion des Körpers auf die Einverleibung körperfremder Eiweissubstanzen überhaupt.

Bei der Allergie im Sinne Pirquets wird viel zu wenig Wert auf die Mitwirkung aufschliessender (**lytischer**) Prozesse gelegt. In einer Entgegnung[1]) auf die Theorien Pirquets, die in der Zurückführung der beschleunigten Reaktion auf Antikörper im Sinne eines Immunitätsvorganges beruhen ([vitale Antikörperreaktion], welche Pirquet im Anschluss an seine Beobachtungen über Serumkrankheit[2]) entwickelt hatte), habe ich diesen Standpunkt mit aller Deutlichkeit vertreten, schon **vor** der Aufstellung des Begriffs der Allergie[3]). Gleichzeitig,

1) A. Wolff-Eisner, Eiweissimmunität. Zentralbl. f. Bakt. 1906, Bd. 40, Heft 3.

2) v. Pirquet, Allergie. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 30. — v. Pirquet u. Schick, Die Serumkrankheit. Wien 1906, Deuticke.

3) cf. A. Wolff-Eisner, Grundgesetze der Immunität. Zentralbl. f. Bakt. 1904, Bd. 37, H. 3, 4, 5. — Die Endotoxinlehre. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 5.

ja vorher, habe ich die Bedeutung der diesem Prozesse subordinierten Überempfindlichkeit hervorgehoben, wie folgendes Zitat ergibt:

„Das Organ- und Bakterieneiweiss ist im Gegensatz zum Serumeiweiss auch morphologisch organisiert. Im Gegensatz zum Serumeiweiss, das sich jedem mikroskopischen Nachweis nach der Injektion entzieht, können wir nach der Injektion von Organeiweiss den Verbleib desselben längere Zeit mikroskopisch verfolgen; wir machen bei Bakterien- und Organeiweiss die interessante und hochbedeutsame Beobachtung, dass bei Wiederholung der Injektion die Lyse der Zellen und Bakterien sich immer schneller vollzieht und diese beschleunigte Lyse n einem ganz direkten und deutlich verfolgbaren Konnex zu der „verstärkten und beschleunigten" Reaktion steht. (cf. Berl. klin. Wochenschrift, 1903, Nr. 17—20.) Dieser Zusammenhang lässt sich ganz direkt verfolgen, während es v. Pirquet und Schick und anderen Autoren absolut nicht gelungen ist, zwischen Präzipitinbildung und Serumkrankheit irgend einen direkten Konnex zu beobachten. Mit der morphologisch zu beobachtenden Lyse ist eine erleichterte und beschleunigte Resorption des eingeführten Organ- oder Bakterieneiweiss für den injizierten Organismus verbunden."

Aus allen diesen Tatsachen erscheint die schon in der ersten Auflage dieses Werkes gezogene Schlussfolgerung berechtigt.

> „Bei allen tuberkulös Infizierten ist ein Stoff vorhanden, der aus Tuberkelbazillensplittern (z. B. des Tuberkulins), Stoffe in Freiheit zu setzen vermag, welche die Tuberkulinreaktion erzeugen (sei es eine kutane, konjunktivale oder Allgemeinreaktion). Es besteht für alle Tuberkulösen eine einheitliche Zustandsänderung gegenüber der Norm."
>
> „Gegenüber dieser einheitlichen Zustandsänderung bestehen aber grosse individuelle Differenzen der Reaktionsfähigkeit; es stellt sich die Tuberkulinwirkung als ein komplexes Phänomen dar, das sich zusammensetzt aus der schon erwähnten Lyse der Bazillentrümmer und aus der Wirkung der in Freiheit gesetzten Gifte auf den Körper."

Welches ist der Mechanismus der sogenannten Tuberkulin-Immunität.

Nach dem Mitgeteilten scheint der eine Teil unserer Behauptung, dass das Tuberkulin eine körperfremde Eiweissubstanz, ein Endotoxin sei, vollkommen erwiesen. Wir haben aber viel zu wenig Bedeutung der Tatsache beigelegt, dass durch eine entsprechend geleitete Tuberkulinbehandlung eine Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin herbeigeführt werden kann.

Es ist dies nicht etwa so zu verstehen, dass wir überhaupt der Erscheinung keine Aufmerksamkeit geschenkt hätten.

Denn wir hatten ja, wie aus den früher mitgeteilten Versuchen hervorgeht, die Beobachtung gemacht (Stadelmann, Teichmann

und ich), dass nicht nur Phthisiker in extremis, (bei denen die von anderen Autoren supponierte Reaktions**unfähigkeit** in extremis eine annehmbare Erklärung abgab), sondern eine relativ **grosse** Zahl von Individuen, meist allerdings (aber durchaus nicht immer) mit ziemlich fortgeschrittenen Veränderungen, auf lokale Einverleibung von Tuberkulin keine **Lokalreaktion** zeigten. Dazu vergegenwärtigten wir uns die bekannte Tatsache, die jederzeit leicht verifizierbar ist, dass eben diese Individuen häufig auch auf subkutane Tuberkulininjektionen keine Reaktion zeigen.

Die einfachste Erklärung schien zu sein, dass die mangelnde Reaktion die Folge davon ist, dass die Gewebe dieser Individuen dauernd mit Tuberkulin im Kontakt sind, dass der Körper also dauernd mit Tuberkulin überschwemmt ist.

Scheinbar gesichert wurde diese Hypothese durch die schon erwähnten Versuche von Calmette, Breton und Petit, dass **positive** Konjunktivalreaktion nach vorhergehender Injektion **kleiner** Tuberkulinmengen, **negative** nach Injektion **grosser** Mengen beobachtet wird. (Dass ich gegen diese Versuche Bedenken habe, wurde schon erwähnt.)

Man musste also versuchen, den direkten Beweis für diese Tuberkulinüberlastung zu erbringen, und nachforschen, ob im Serum von Tuberkulösen, die keine positive Kutan- und Konjunktivalreaktion gezeigt hatten, Tuberkulin nachweislich kreist. Die Versuche sind technisch sehr einfach anzustellen. Es genügt die Entnahme von 2—3 Tropfen Blut mit einer Kapillare, wie bei einer Hämoglobinbestimmung. In vier Fällen liess sich im Serum solcher reaktionsloser Individuen **kein** Tuberkulin nachweisen (weder bei Benutzung der Kutan- noch der Konjunktivalreaktion). Zum Nachweis der Anwesenheit von Tuberkulin durch Anstellung der Lokalreaktion diente ein Testindividuum, bei dem die Tuberkulinempfindlichkeit quantitativ austitriert war und bei dem Tuberkulin 1 : 1000 noch deutliche Reaktion ergab[1]). Calmette hat ebenfalls bei einem Tuberkulösen im Serum kein kreisendes Tuberkulin gefunden[2]).

Die scheinbar so gut begründete Annahme, dass die Reaktions-

---

[1]) Serum von 3 Phthisikern (3. Stadium). Ebelt, Grossmann, Albrecht. (23. X. 1907.) Testindividuum Kleindienst, dessen Reaktionsverlauf aus der beigefügten Kurve zu ersehen ist.

[2]) Ebenso Arloing (Soc. de Biol. 1907, Nr. 23). Er arbeitete jedoch mit zwei Unbekannten, da er zur Prüfung des Serums auf Tuberkulingehalt ein Meerschweinchen benutzte, dessen Reaktionsfähigkeit überhaupt, speziell aber seine quantitative Empfänglichkeit für Tuberkulin noch nicht näher bestimmt ist. Für derartige Versuche ist bisher nur der Mensch geeignet.

unfähigkeit des Tuberkulösen auf Tuberkulin durch dauernden Kontakt des Körpers mit Tuberkulin zurückzuführen sei, liess sich nach dem Ergebnis der angeführten Versuche nicht halten, da diese ergeben hatten, dass in irgendwie in Betracht kommender Menge Tuberkulin im Serum nicht kreist.

Da wir nun trotzdem annehmen, dass im Körper des Tuberkulösen Tuberkulin gebildet wird, wir es aber im Serum nicht nachweisen können, so ist der Schluss zwingend, dass es irgendwo im Körper verschwindet[1]).

Auch im gesunden Meerschweine verschwindet 1 ccm injiziertes Alttuberkulin so vollkommen, dass es sich dem Nachweise entzieht. Es erscheint verlockend, die Schutzlosigkeit des Meerschweinchens und des auf Tuberkulin nicht mehr reagierenden Tuberkulösen auf die beiden gemeinsame Reaktionsunfähigkeit zu beziehen.

Trotzdem ist die Ähnlichkeit wohl nur eine äusserliche, wenn wir untersuchen, durch welchen Mechanismus tritt dieses Verschwinden ein? Es gibt folgende Möglichkeiten: ist das Tuberkulin lysiert, so kann das Verschwinden bedingt sein durch **Antiendotoxine,** durch **Bindung und Attraktion** im Sinne der von mir bei der natürlichen Toxinimmunität erwiesenen Art und Weise; ist das Tuberkulin nicht lysiert, so kann das Verschwinden eigentlich nur durch **Aufnahme in Zellen (Phagozytose)** erfolgen.

Beim Meerschweinchen handelt es sich höchst wahrscheinlich beim Verschwinden des Tuberkulins um den letztgenannten Modus.

Es war bisher so schwierig, diese Fragen zu entscheiden, weil das Tuberkulin ein nicht titrierbares Gift darstellte, und wir seine Wirkung **nur** an Tuberkulösen ausprobieren konnten. Bei der subkutanen Tuberkulin-Injektion war eine beliebige Wiederholung und somit ein Experimentieren am Menschen ausgeschlossen. Die Lokalreaktion mit der Möglichkeit der beliebigen Wiederholung der Reaktion erweist sich hier als ein sehr wertvolles Hilfsmittel der Immunitätsforschung.

Trotzdem ist es noch nicht gelungen, die Gründe nachzuweisen, aus denen beim tuberkulös Infizierten ein Ausbleiben der Reaktion auf Tuberkulin eintritt. Wir können uns dies nur verständlich machen, wenn wir uns vorstellen, dass die sich leicht dem Nachweis entziehende Form der Überempfindlichkeitsreaktion auf Tuberkulin, die Schnellreaktion in eine überhaupt nicht mehr wahrnehmbare übergeht.

Mit grösserer Sicherheit gelang es uns, die Ursachen aufzufinden, auf denen das Ausbleiben der Reaktion nach einer zweckmässig geleiteten Tuberkulinbehandlung, die sogenannte „Tuberkulinimmunität", beruht.

Es war von mir, wie schon erwähnt, das Gesetz aufgestellt worden, dass die wiederholte (parenterale) Einverleibung von Eiweissstoffen (Endotoxine) stets

[1]) Die Basis dieser Methodik ist ähnlich der von S. Cohn verwendeten (siehe unter Wiederhol. der Konjunktivalreaktion).

eine Überempfindlichkeit bewirkt. Zu diesen Endotoxinen rechnete ich die wirksamen Gifte der Streptokokken, Pneumokokken, der Typhusbazillen und Cholerabazillen (an den beiden letzteren hat Pfeiffer bekanntlich die Beobachtungen angestellt, die zur Aufstellung des Begriffes der Endotoxine überhaupt führten.)

Es wurde nun teils (von Kraus) bestritten, dass das Typhusgift ein Endotoxin sei (es wurde von diesem für ein Toxin erklärt), teils wurden von Besredka sogenannte „Antiendotoxine" mitgeteilt.

Die Entscheidung dessen, was wirklich vorliegt, ist schwierig und interessiert an dieser Stelle weniger. So viel ist aber sicher — und geht schon aus alten Pfeifferschen Protokollen hervor — dass man subkutan u. U. geradezu kolossale Mengen von Typhusgift bei Reïnjektion Versuchstieren zuführen kann Es wird hier das oben mitgeteilte Gesetz scheinbar durchbrochen, aber nur scheinbar da eine intravenöse Injektion von Typhusgift ein so „immunes Tier" sofort tötet.

Es ist daher von einer wahren Immunität keine Rede, sondern es handelt sich um einen Mechanismus, bei dem das Gift auf irgend welche Weise von den lebenswichtigen Zentren entfernt gehalten wird. Es gibt eine grosse Reihe von Tatsachen, die für diese Anschauung sprechen (cf. A. Wolff-Eisner Zentralbl. f. Bakt. Bd. 37 und die Bindung des Typhusgifts bei wiederholter subkutaner Injektion glaubte ich in die Rezeptoren des Bindegewebes verlegen zu können.

Die Bedeutung dieser Anschauung erschien so weittragend, dass ihr eine exakte experimentelle Basis gegeben werden musste. Ein quantitatives exaktes Arbeiten mit Endotoxinen ist aber leider nicht möglich, weil wir keine Methoden für eine Endotoxintitration besitzen. Dagegen gelang es mit Toxinen bei dem Zustand der natürlichen Immunität nachzuweisen, dass das Toxin durch Bindung an weniger lebenswichtigen Organen von den Zentren, die den Sitz des Lebens ausmachen, ferngehalten wird. Die Bindung geschieht, wie in zahlreichen Versuchen (l. c. Z. f. B. 1908, Bd. 47) nachgewiesen wird, in zweifacher Form:

als dauernde Bindung = Neutralisation,
als nur temporäre Bindung, (von mir als Attraktion bezeichnet).

Je grösser die natürliche Immunität, desto grösser ist bei dem betreffenden Tier das Vermögen der wie Filter zwischen Injektionsstelle und lebenswichtiges Zentrum geschobenen Organe, das Gift zu binden. Das Bestehen eines solchen Mechanismus ist damit erwiesen und viele Tatsachen, die auf keine andere Weise sonst erklärt werden können, deuten darauf hin, dass der gleiche Modus der „Immunität" auch gegenüber Endotoxinen anzunehmen ist.

Die „Immunität" gegenüber Tuberkulin erfuhr auf folgende eigenartige Weise eine Klärung: es ist bekannt, dass beim Menschen nach längerer, richtig geleiteter Tuberkulinbehandlung eine Unempfindlichkeit gegen subkutane Injektion von Tuberkulin sich einstellt. Beim Rinde tritt diese Unempfindlichkeit viel schneller und viel sicherer ein, so dass zur Erzielung der „Immunität" meist eine oder zwei Tuberkulininjektionen genügen. Diese Erfahrung wird von den Dänen benutzt, indem sie die Rinder, die sie nach Deutschland einführen, mit Tuberkulin vorbehandeln, „vorspritzen", wie der technische Ausdruck lautet und auf diese Weise bewirken, dass die Tiere nicht reagieren, wenn sie in Deutschland der subkutanen Tuberkulinprobe

unterworfen werden. Auf diese Weise machen sie die gesetzliche Bestimmung illusorisch, nach welcher tuberkulöse Rinder nicht nach Deutschland importiert werden dürfen.

Dem preussischen Landwirtschaftsministerium lag daran, ein Mittel in die Hand zu bekommen, das diesen Betrug unmöglich machte. (Es sei nebenbei erwähnt, dass es jetzt gelungen ist, durch entsprechende Modifikation der Konjunktivalreaktion dieses Mittel zu finden.) Da anfangs die Konjunktivalreaktion bei Rindern keine sicheren Resultate zu geben schien, wollte ich es versuchen, dieses Ziel auf andere Weise zu erreichen. Nach subkutaner Vorspritzung, (wenn das Rind auf subkutane Injektion nicht mehr reagierte), wollte ich durch eine intravenöse Injektion eine Reaktion erzeugen, von der ich nach meinen Erfahrungen mit anderen Endotoxinen: Typhusgift, Sameneiweiss, Blutkörperchen, Spermatozoen eine sehr schwere, event. sogar tödliche Wirkung erwartete. Der Verlauf der Versuche ist aus den beigegebenen Kurven zu ersehen; entgegen aller Erwartung trat bei intravenöser Tuberkulininjektion bei diesen vorgespritzten Tieren keinerlei Reaktion ein.

Es zeigen diese Versuche, wie kompliziert die Verhältnisse bei der Unempfindlichkeit gegenüber Eiweissgiften (Endotoxinen) liegen können und wie jeder Stoff für sich allein untersucht werden muss, da Analogieschlüsse nur zu Täuschungen Veranlassung geben.

Es sind nach dem Ergebnis dieser Versuche Rezeptoren offenbar nicht nur im Bindegewebe vorhanden, sondern auch in einer Reihe anderer Organe. Ob solche Rezeptoren für (lysiertes) Tuberkulin auch frei im Serum vorhanden sind, also wirkliche Antiendotoxine im Sinne Besredkas, werden weitere im Gang befindliche Versuche zeigen, die ich mir darum vorbehalten möchte, weil diese ganze Fragestellung von mir ausgeht.

Ganz besonders interessant ist nun, dass bei den Rindern dann, wenn sie auf subkutane Injektion nicht mehr mit Fieber reagieren, oder verspätete unregelmässige Reaktion zeigen, lokale Infiltrationen an der Injektionsstelle auftreten, die ganz kolossalen Umfang — bis Kindskopfgrösse — annehmen können. Sie sind auf Druck ausserordentlich empfindlich und verschwinden gewöhnlich in zwei Tagen[1]).

Ganz analoge Beobachtungen, wie die erwähnten, ganz regelmässig beim Rind auftretenden, kann man nun auch beim Menschen

[1]) Von einer Infektion, mit welcher Annahme die Veterinäre vielfach die Erscheinung erklärten, kann nach dem Verlauf keine Rede sein, wie auch daraus hervorgeht, dass diese Reaktionen niemals bei Erstinjektionen auftreten.

machen. Ich führe zwei ganz besonders interessante und beweisende Fälle an.

2 Patienten mit Spitzentuberkulose im ersten Beginn, an denen vorher die Kutanreaktion vorgenommen war, erhielten 1, 3 und 5 mg Tuberkulin subkutan und reagierten jedesmal mit sich steigerndem Temperaturanstieg. Bei Wiederholung der Injektion mit 7 mg Tuberkulin blieb plötzlich das Fieber aus; dafür trat an der Stelle, an welcher früher die Kutanreaktion angestellt worden war, eine sehr starke Reaktion ein (das Krankheitsbild erinnerte in dem einen Fall an ein grosses Furunkel und sah im zweiten Fall einem Erysipel täuschend ähnlich, s. die Abbildungen, Tafel VI).

Für diese rätselhaften Erscheinungen kann man nur ein Verständnis gewinnen, wenn man sich unsere Ausführungen über die Vorgänge bei der natürlichen Immunität ins Gedächtnis zurückruft. Nur durch die Annahme, dass das (lysierte) Tuberkulin an die Rezeptoren gegangen ist, welche von der Kutanreaktion an der betreffenden Stelle noch gebildet waren, wird es verständlich, dass plötzlich an Stelle des gesteigerten Fiebers, das man bei der gesteigerten Dosis erwarten musste, dieses ausbleibt und dafür, wenn auch schwere, so doch rein lokale Erscheinungen auftreten, welche sich durch die an der Stelle der Lokalreaktion gesetzten Überempfindlichkeit erklären.

Das Verschwinden der Reaktion nach subkutaner Tuberkulininjektion ist durch Bindung des (lysierten) Tuberkulins an Rezeptoren (wahrscheinlich im Bindegewebe) zu deuten. Da hier nicht immer eine Überempfindlichkeit besteht, kann die lokale Reaktion relativ geringfügig bleiben und z. B. auf die Injektionsstelle beschränkt sein.

Die durch die mitgeteilten Befunde gestützte Annahme, dass im Bindegewebe (und event. noch in anderen Organen) Rezeptoren entstehen können, welche das (lysierte) Tuberkulin an sich binden und auf diese Weise verhindern, zentralwärts an lebenswichtige Organe und an den Krankheitsherd zu gehen, erklärt nicht nur das Ausbleiben der Allgemeinreaktion und der Herdreaktion beim Auftreten der lokalen Reaktion, sondern auch die atypischen und verspäteten Tuberkulinreaktionen.

Es sei bemerkt, dass natürlich trotz des Auftretens der Lokalreaktion eine Allgemeinreaktion auftreten kann, nämlich dann, wenn die Rezeptoren nicht ausreichen, um alles Tuberkulin an sich zu binden. So erklärt es sich, dass, wenn bei subkutaner Injektion von Tuberkulin die Stellen, an denen früher lokale Tuberkulininjektionen angestellt worden waren, aufflammen, danach die Allgemeinreaktion ausbleiben kann; tritt sie trotzdem ein, so folgt sie zeitlich dem Aufflammen. Es ist dies ein Zeichen dafür, dass die Lokalstellen zwar versucht

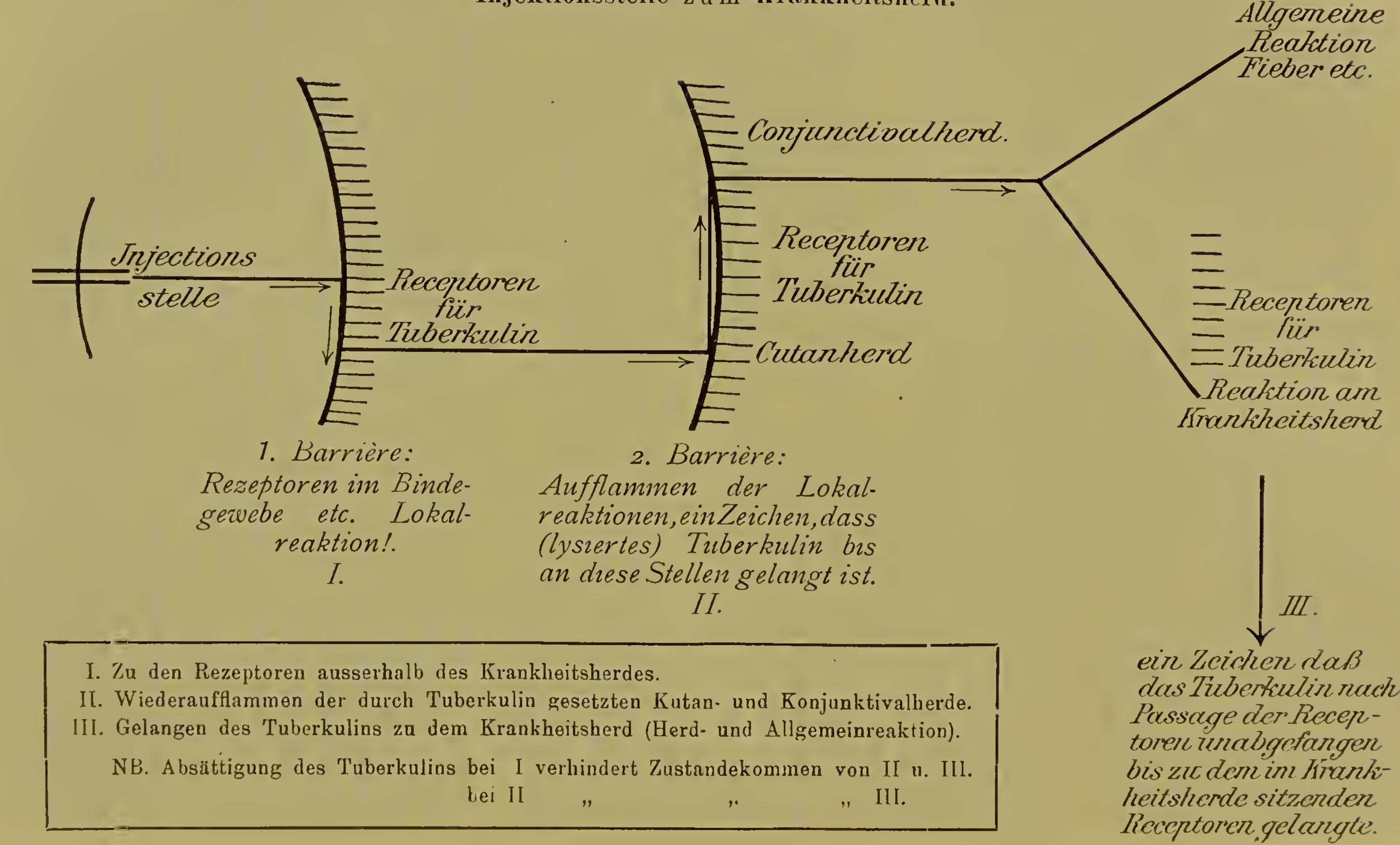
haben, das Tuberkulin vom Zentrum fernzuhalten, dass aber schliesslich doch ein Teil des Tuberkulins zentralwärts vorgedrungen ist.

Eine typische Tuberkulinreaktion soll bekanntlich eine prompte sein, d. h. innerhalb 10—12 Stunden soll die durch die Injektion bedingte Fiebersteigerung wieder abgelaufen sein. Wenn wir hier von den Fällen absehen, in denen nach der Reaktion die Temperatur nicht abfällt, weil im Anschluss an die Injektion der Prozess progredient geworden ist, so finden wir atypische Tuberkulinreaktionen in grosser Zahl, bei denen die Temperatursteigerung erst nach 24 bis 36 Stunden eintritt (cf. Curven-Tafel Nr. 12 u. 13). Für diese atypischen Reaktionen hatte man bisher keine Erklärung, die sehr leicht wird, wenn man sich daran erinnert, dass es neben der Rezeptorenbindung = Neutralisation noch eine zeitliche Bindung, die sogenannte Attraktion gibt. Die atypischen Reaktionen sind dadurch zu erklären, dass ein Teil des Tuberkulins an den betreffenden Stellen nur zeitweise festgehalten wurde und nun verspätet doch noch zentralwärts zur Wirkung gelangt.

Wenn man mit uns die Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin als an Rezeptoren geknüpft ansieht, welche das Tuberkulin verhindern, zentralwärts und an den Herd an ebensolche Rezeptoren zu gehen, wenn man also in dem Vorgang nichts weiter sieht, als eine Verlegung des analogen Prozesses von einer gefährdeten an eine weniger gefährdete Stelle, so ist die alte Kochsche Beobachtung, „dass Immunität gegen Tuberkulin nicht Immunität gegen den tuberkulösen Prozess bedeutet", nicht mehr das schwierige Problem, an dessen Lösung viele der besten Forscher verzweifelten, sondern überhaupt kein Problem mehr.

Wenn wir nicht nur wie bisher aus Erfahrung wissen, sondern auch ein Verständnis dafür haben, dass (scheinbare) Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin durch Rezeptorenbildung an nicht lebenswichtigen Stellen nicht die tuberkulöse Infektion an sich zu beeinflussen vermag, so sind wir uns über die Grenzen dessen, was die Tuberkulintherapie zu leisten vermag, besser klar und werden hoffen können, mit der Zeit die Indikationen besser zu stellen wie bisher. Soweit man nicht aus speziellen Gründen durch Tuberkulininjektionen die Bildung der Lysine anzuregen versucht (s. d. betr. Abschnitt), kann die Heilwirkung einer „Tuberkulinunempfindlichkeit" nur eine indirekte sein, indem der Körper vor den Schädigungen der Tuberkulinresorption aus dem Herd (Fieber, Gewichtsverlust etc.) dadurch behütet wird, dass die Bindung des Tuberkulins an minder lebenswichtigen Teilen des Körpers erfolgt. Auf diese Weise wird, aber nur indirekt, der Heilungsprozess befördert.

Schematische Darstellung des Weges des Tuberkulins von der subkutanen **Injektionsstelle** zum **Krankheitsherd.**



I. Zu den Rezeptoren ausserhalb des Krankheitsherdes.
II. Wiederaufflammen der durch Tuberkulin gesetzten Kutan- und Konjunktivalherde.
III. Gelangen des Tuberkulins zu dem Krankheitsherd (Herd- und Allgemeinreaktion).

NB. Absättigung des Tuberkulins bei I verhindert Zustandekommen von II u. III.
bei II „ „ „ III.

Das beistehende Schema (auf S. 278) gibt einen Anhaltspunkt für die bei der Tuberkulinwirkung und Bindung obwaltenden Verhältnisse, die tatsächlich relativ einfach sind und nur schwierig erscheinen, weil diese Gedankenverbindungen noch keine „ausgeschliffenen Gedankenbahnen" vorfinden.

Vor kurzem habe ich dies an einem Beispiel gezeigt: Man nehme einen Giftstoff an, der nur in Alkohol löslich ist. Dann wird eine Giftwirkung überhaupt nur dann eintreten können, wenn vorher eine „Lyse" in Alkohol erfolgt ist.

Der Alkohol entspricht also den „Lysinen" und ohne diese gibt es überhaupt keine Giftwirkung. Trotzdem hängt aber die Giftwirkung (d. h. die Reaktion) nicht von dem Lysin, sondern von der „Empfindlichkeit" des Organismus für das einverleibte, gelöste Gift ab. Just ebenso liegen die Verhältnisse beim Tuberkulin.

Welche Wege das lysierte Tuberkulin im Körper geht, lässt sich aus dem Schema ersehen, das für alle nur denkbaren Variationen die Erklärung gibt.

Selbst das Fieber — sein Auftreten und sein Fehlen, das typische und atypische bei der Tuberkulinreaktion — wird verständlich, während es Feistmantel noch vor kurzem in wenig befriedigender Weise nur indirekt durch zugrunde gehende Leukozyten zu deuten wusste.

Unsere Auffassung der Tuberkulinwirkung als endotoxische Substanz, die unter der Einwirkung von Bakteriolysinen frei wird, bleibt unberührt, selbst wenn Auffassung von Moro und Slatineanu (Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 529) sich bestätigen sollte.

Speziell Moro erklärt die Tuberkulinwirkung als eine nervöse und ausser symmetrischen Tuberkulinwirkungen führt er, wie wir glauben, ohne beweisende Kraft, die Wiederaufflammungsreaktionen an.

Dass das Tuberkulin auf die Vasomotoren einwirkt, glauben wir allerdings auch, denn diese Eigenschaft teilt das Tuberkulin mit jedem körperfremden Eiweiss; dies haben wir schon früher hervorgehoben: es liegt dies also implizite in der Endotoxinnatur des Tuberkulins, die wir vertreten.

Zusammenfassung.

Wir fassen zum Schluss unsere Hauptausführungen kurz zusammen.

Die Tuberkulinreaktion setzt sich aus zwei Faktoren zusammen: eine Lyse muss vorausgehen, um eine Reaktion überhaupt zu ermöglichen. Solche Lysine sind nur bei Individuen vorhanden, die mit Tuberkelbazillen irgend einmal in Kontakt gekommen sind. Die Art der Reaktion hängt von einem zweiten Faktor ab, der mehr individuelle Differenzen aufweist, nämlich von dem Zustand der Überempfindlichkeit, der bei dem betreffenden Individuum gegenüber Tuberkulin besteht. Die Tuberkulinunempfindlichkeit kommt dadurch zustande, dass die gleichen Rezeptoren, die im Herde im Kontakt mit Tuberkulin die gefürchtete Herdreaktion geben, an anderer, weniger lebenswichtiger Stelle gebildet werden und das Tuberkulin abfangend, dieses verhindern, zentralwärts und an den Krankheitsherd zu gelangen.

Die Tuberkuloseimmunität.

Die Betrachtungen des vorigen Abschnitts über das Wesen der Tuberkulinreaktion geben uns die Möglichkeit, uns auch in den vorliegenden, sich oft widersprechenden Berichten über Immunitätserscheinungen bei der Tuberkulose zurechtzufinden. Es sei uns gestattet, die wichtigsten Beobachtungen hier kurz zusammenzufassen:

Bail (Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 30) glaubt, dass es sich bei diesen Versuchen um die Wirkung seiner Aggressine handelt. Uns scheint dagegen hier eine vollkommene Analogie mit der Tuberkulinwirkung beim tuberkulös infizierten Meerschweinchen vorzuliegen. Die Bakteriolysine, die wir im Organismus des tuberkulös Infizierten nachgewiesen haben und die sich in dem Exsudate gleichfalls finden, machen aus Bazillen (lebenden) und Bazillensplittern (Tuberkulin) die Giftstoffe frei und erzeugen eine Reaktion, die bis zum Tode führen kann. Bei der Akuität der Erscheinungen bleibt für die Aggressine kein Raum, d. h. für Stoffe, welche durch Ermöglichung des Wachstums der Bazillen den Tod des Tieres herbeiführen, wenn man an das langsame Wachstum der Tuberkelbazillen denkt und besonders, wenn man in Betracht zieht, dass sich die gleichen Erscheinungen ja auch mit toten Bakterien erzielen lassen.

Detre-Deutsch und Feistmantel versuchen, diese Befunde durch eine Giftdurchtränkung der Leukozyten zu erklären, sehr unbefriedigend übrigens, da nicht einmal nach der Phagozytenlehre Giftgewöhnung zu negativer Chemotaxis führt.

Der Tuberkelbazillus erzeugt wie andere Bazillen Agglutinine (Arloing und Courmont, Acad. d. sciences, Paris, 16. 5. und 19. 9. 1898, Präzipitine (Marzagalli, Ann. Ist. Maragl. 1904, p. 1) und Bonome (Zeitschr. f. Bakt., Bd. 43, S. 391). Das Vorhandensein von Bakteriolysinen haben schon Marzagalli und Figari mit Wahrscheinlichkeit nachgewiesen (Ann. Ist. Maragliano, 1904, H. 1). Die Versuche von Bordet und Gengou (Acad. des sciences, Paris, 3. 8. 1903), v. Wassermann und Bruck (Deutsche med. Woch. 1906) und Citron (Berl. klin. Woch. 1907, Nr. 36) über den Nachweis von Ambozeptoren haben wir schon im vorigen Abschnitt ausführlich besprochen, ebenso unsere auf das Vorhandensein von Bakteriolysinen beim Tuberkulösen hinweisenden Versuche.

Ferner sei noch die interessante, ebenfalls von Marmorek herstammende Beobachtung erwähnt (Berl. klin. Woch., Bd. 43, S. 1179), dass Tuberkelbazillen aus Kulturen, (besonders aus älteren) mit Pferdeserum gemischt, bei Kaninchen und Meerschweinchen loco injectionis liegen bleiben und lokale Abszesse verursachen, event. auch in die regionären Lymphdrüsen übergeführt werden, während Zusatz seines Serums, das er „Antituberkuloseserum" benennt, eine fast reaktionslose Resorption junger Kulturen, besonders im Unterhautzellgewebe von Kaninchen bewirkt.

Eine ähnliche Erklärung der Tuberkulinwirkung, wie sie sich uns aus unseren Versuchen aufbaut, hat bisher nur ein Forscher aufgestellt, merkwürdigerweise, ohne irgendwie beachtet zu werden. Eber (Über das Wesen der sog. Tuberkulin- und Malleïnreaktion, D. Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 21, 1895) kommt zu dem Schluss, dass der Körper die Fähigkeit hat, aus nichtgiftigen in ihn gebrachten Stoffen Gifte auszuscheiden. Zu diesen toxigenen Stoffen gehört nach seiner Ansicht wahrscheinlich das Tuberkulin. Auf den gesunden Körper übt es keine Wirkung aus, aber in dem tuberkulösen erregt es Fieber. Dieses Tuberkulopyrin wird unter dem Einfluss der erhöhten physiologischen Tätigkeit der Zellen aus dem Tuberkulin abgeschieden.

Abgesehen von den Beobachtungen Robert Kochs, die aus dem Jahre 1891 stammen und auf der nächsten Seite Berücksichtigung finden, hat Detre-Deutsch 1904 bei Reïnfektion tuberkulöser Meerschweinchen — im Gegensatz zu der bekannten langsamen Entwickelung der Erscheinungen bei der Erstinfektion sofortige lebhafte Reaktion, aber Ausbleiben einer länger andauernden Erkrankung beobachtet; analoge Beobachtungen machte della Celle und Feistmantel. Ersterer hebt noch die rasche Heilung der lokalen Infektionsstelle bei Re- oder Superinfektion besonders hervor. Die Weleminskyschen Versuche sind auf der nächsten Seite erwähnt.

Courmont, Babes und Provoi und später Bail beobachteten bei mit Tuberkelbazillenextrakten vorbehandelten Tieren (Meerschweinchen und Kaninchen, eine sehr ausgesprochene Überempfindlichkeit gegen eine Infektion mit massiven Dosen, so dass die Tiere meist der Überempfindlichkeit erlagen.

Diese bedeutsamen Versuche fanden nun eine Erklärung, die von unserem heute gewonnenen Standpunkt ganz prinzipiell abweicht. Wie Römer es ausdrückt, waren alle die Experimente der angeführten Autoren so angestellt, dass nur die verhängnisvolle, dysteleologische Seite des Überempfindlichkeitsphänomens zur Beobachtung kam.

Detre-Deutsch nahm z. B. nur an, dass bei der Reïnfektion keine Lokalinfektion zustande komme, dass, davon abgesehen, aber die Infektion ihren gewöhnlichen Gang gehe. Auch della Cella denkt nur an eine Lokalimmunität, letztere allerdings bedingt durch bakteriolytische Vorgänge. Alles in allem war die Versuchsanordnung so, dass aus den Ergebnissen der Schluss gezogen wurde, dass die mit Tuberkulose infizierten Tiere noch empfindlicher gegen Tuberkuloseinfektion sind, als nicht vorbehandelte Tiere. „Die Autoren stützen mit ihren Feststellungen“ (Römer) „die landläufige Ansicht, dass die

Tuberkulose gegenüber einer neuen Infektion eigentlich noch widerstandsloser ist, als das normale Individuum".

Je mehr man sich aber in der Literatur umsieht, um so grösser wird die Zahl der Befunde, die nur durch die Annahme von Bakteriolysinen ihre zwanglose Erklärung finden.

So die fundamentale Beobachtung Robert Kochs (Deutsche med. Woch. 1891, Nr. 3); impft man ein gesundes Meerschweinchen mit tuberkulösem Material subkutan, so ist in den ersten 14 Tagen nichts an dem Tiere wahrzunehmen. Plötzlich verhärtet sich die Injektionsstelle, sie bricht auf und es kommt zu einer Ulzeration, die meist bestehen bleibt, bis die daneben fortschreitende Allgemeininfektion zum Tode führt. Infiziert man dagegen ein schon tuberkulöses Meerschweinchen etwa 4—6 Wochen nach der Erstinfektion (sogenannte Suprainfektion), pfropft also eine zweite Infektion auf die erste, so tritt schon nach 2—3 Tagen eine Infiltration ein, die nekrotisiert und meistens vollkommen abheilt. Gewöhnlich werden an dem Prozess nicht einmal die regionären Lymphdrüsen beteiligt; auf letzteres hat besonders Weleminsky hingewiesen (Berl. klin. Woch. 1905, Nr. 24, 30, 31, ebenso Behring, Beitr. z. exp. Ther., Heft 8).

Das gleiche erweisen Versuche von Deutsch (W. klin. Woch. 1904, Nr. 37) und Bail (W. klin. Woch. 1904, Nr. 30), für das Rind, Berichte von Behring für die experimentelle Tuberkulose, von Vallée und Mc Fadyean für Spontanerkrankung. Auch beim tuberkulösen Menschen passieren täglich grosse Mengen von Tuberkelbazillen die Darm-, Rachen- und Mundschleimhaut, ohne dass die regionären Lymphdrüsenapparate erkranken, während diese, wie bekannt, an der Eintrittspforte meist in erster Reihe von dem tuberkulösen Prozess ergriffen werden.

Hierher gehört auch die von Marmorek (Soc. de biol. 1904, Nr. 1) beschriebene Tuberculinréaction précoce, wonach wenige Tage nach der Injektion von tuberkulösem Material (nach Larrier, Soc. de biol. 1904, Nr. 4, am besten in die Mamma) mit Tuberkulininjektion eine Fieberreaktion erzeugbar sein soll. Es mussten also beim Meerschweinchen schon nach so kurzer Zeit Bakteriolysine gebildet sein. Diese Mitteilungen bedürfen sehr der Nachprüfung, weil nach Mitteilungen der Ehrlichschen Schule eine Tuberkulintitrierung am Meerschweinchen erst dann möglich ist, wenn das Meerschweinchen anfängt, an Gewicht abzunehmen, und weil ferner die Mitteilung

von Mamorek, dass die Verbindung von tuberkulöser Infektion mit intrazerebraler Injektion von 1/80 Tropfen Tuberkulins eine Temperatursteigerung auslöst, weder mit den Ergebnissen meiner Versuche übereinstimmt, noch theoretisch irgendwie erklärt werden kann.

Ähnlich — wenn auch umgekehrt in der Versuchsanordnung — ist der Versuch von Slatinéanu und Daniepol (Soc. de biol. 1908, Nr. 9). Sie injizieren Meerschweinchen 1 ccm Tuberkulin und erhalten nach 3 Tagen eine thermische Reaktion, wenn sie lebende Tuberkelbazillen einspritzen; nach einem Tage jedoch noch nicht. Demnach müssten die Bakteriolysine nach Tuberkulininjektion (!) zwischen dem ersten und dritten Tage gebildet worden sein.

Zu verweisen ist ferner auf eine Arbeit von Löwenstein (Zeitschr. f. Tuberk. 1905. Über Septikämie bei Tuberkulose), nach der es häufig zum Eindringen von Tuberkelbazillen in die Blutbahn kommt, ohne dass sich eine Miliartuberkulose oder Tuberkulose eines weiteren Organes anschliesst, ferner auf eine Arbeit von Marmorek (Berl. klin. Woch. 1907, Nr. 1) über Kreisen von Tuberkelbazillen beim Meerschweinchen 35 Tage nach der Infektion und Abschwächung dieser im Blute kreisenden Bazillen. Es müssen also Stoffe vorhanden sein, welche die betreffenden Tuberkelbazillen an der Weiterentwickelung hindern. Diese Stoffe sind wahrscheinlich identisch mit denen, welche eine intrazelluläre Lagerung von Tuberkelbazillen in Leukozyten des Sputums herbeiführen. Die einzigen Stoffe, die uns bekannt sind, welche je nachdem, Bakterien vernichten oder zur Phagozytose präparieren (sensibilisieren) sind aber die **Bakteriolysine.**

Spengler (s. weitere Ausführungen unter Sputum) [Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 9] hat darauf hingewiesen, dass Fälle mit guter Prognose besonders zahlreich hüllengeschädigte Tuberkelbazillen aufweisen, die sich nur durch seine Pikrinmethode nachweisen lassen sollen. Der abwehrfähige menschliche Organismus soll die Fähigkeit haben, die Hülle der Perlsucht und auch Tuberkelbazillen so zu lädieren, dass z. B. die Ziehlfärbung negativ ausfällt, obgleich die Bazillen noch entwickelungsfähig sind (wenn auch in stark vermindertem Grade.)

Eine wertvolle Ergänzung der experimentellen Befunde und eine Stütze meiner lytischen Tuberkulintheorie, welche dieselbe zu einer gesicherten Tatsache erhebt, bilden die ganz neuerdings (Dez. 08) in Brauers Beitr. Bd. 11 H. 2 publizierten Befunde von Römer.

Er injizierte nicht vorbehandelten und durch Vorbehandlung immunisierten Rindern eine grosse Dosis einer stark virulenten Tuberkelbazillenkultur.

Ergebnisse der Römerschen Versuche.

Die **Kontrolltiere** zeigen nach der Injektion keine Reaktion und zeigen meist bis 14 Tage kein Zeichen einer stattgehabten Infektion. Nach ca. 14 Tagen entwickelt sich ein Infektionsfieber, das sich verstärkt und in ca. 3—4 Wochen zum Exitus an Miliartuberkulose führt.	Die immunisierten Tiere zeigen fast unmittelbar nach der Infektion hohes Fieber, Abgeschlagenheit. Die Reaktionen sind so heftig, dass sie das Leben des Versuchstieres zu bedrohen scheinen. Nach einiger Zeit gehen die Erscheinungen zurück, es tritt allmählich bei den Tieren völliges Wohlbefinden ein.

Das Mitgeteilte geht ganz eindeutig aus den von Römer mitgeteilten Kurven hervor.

Analoge Befunde teilt Römer von Meerschweinchenversuchen mit. Wenn infizierte Meerschweinchen die Reaktion nach der Reïnfektion überstehen, leben sie länger als die Kontrollmeerschweinchen. Es gibt kaum eine andere Erklärung, als eine durch die Immunstoffe bewirkte Lyse der Tuberkelbazillen. Das Freiwerden der endogenen Gifte der Tuberkelbazillen (Endotoxin-Eiweissgifte) erklärt die schnelle und besonders starke Reaktion, die gerade bei den „immunen Tieren" auftritt.

Besonderes Interesse bietet die Kurve von Rind 11; es sind hier, was von Römer nicht erwähnt wird, bei der ersten Reaktion offenbar nicht alle Tuberkelbazillen lysiert worden. Es kommt somit noch zu einer Reihe von hektischen Temperaturschüben, genau so wie bei einem Phthisiker und auch aus gleichem Grunde. Wenn es dem Körper nicht bald gelingt, alle eingebrachten Tuberkelbazillen zu lysieren, würde es zu einer tuberkulösen Erkrankung kommen! Hierin liegt die theoretische Gefahr bei allen Schutzimpfungen mit lebenden Tuberkelbazillenvakzins. Ob aber diese Gefahr beim Rind bei Verwendung von Menschentuberkelbazillen praktisch vorhanden ist, vermag ich nicht zu beurteilen.

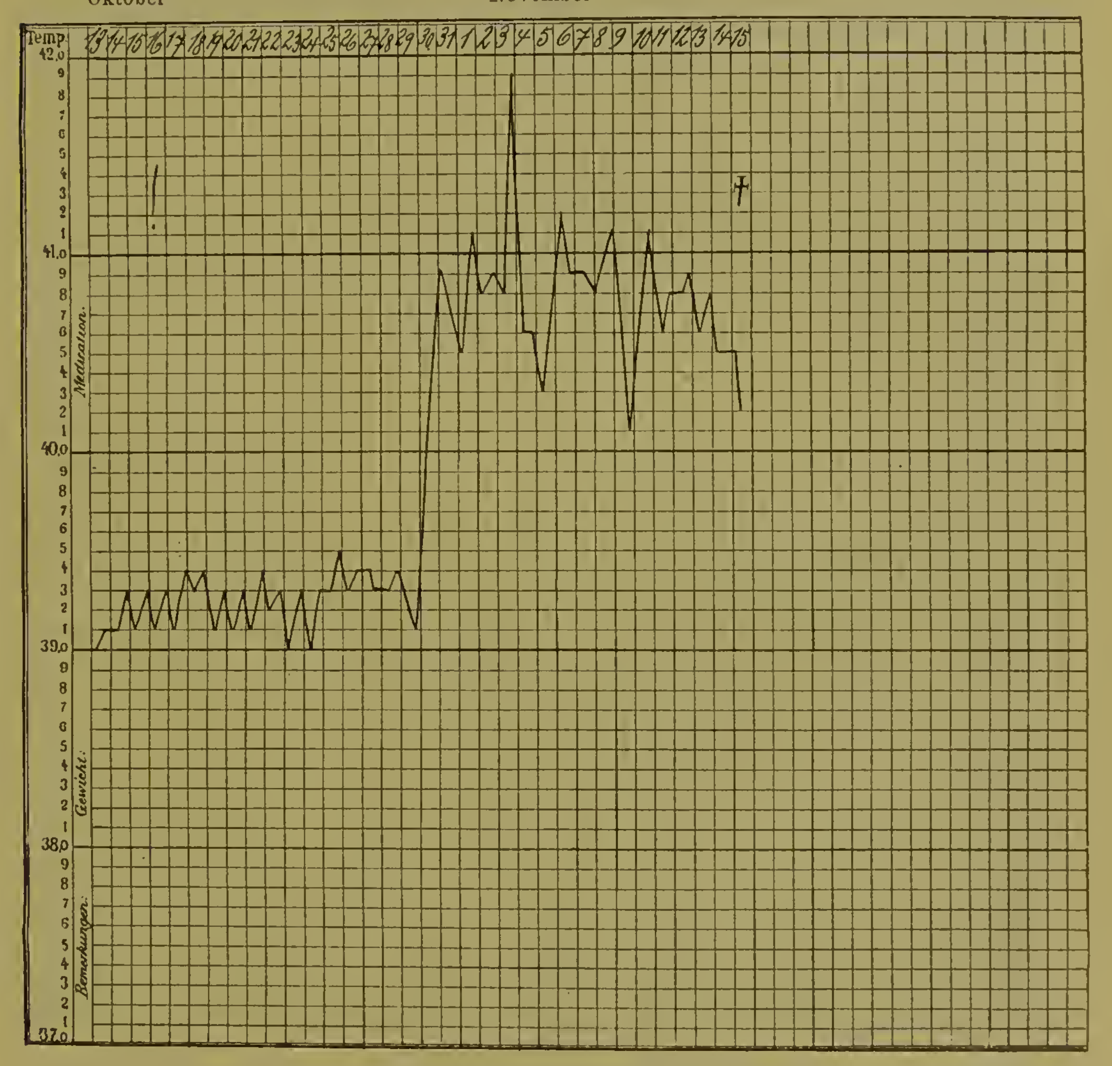
Die mitgeteilten Versuche stützen die Ansicht, dass die Tuberkulose-Immunität auf das Vorhandensein von Bakteriolysinen basiert ist. Versuche von Yamanonouchi (Wiener klinische Wochenschr., 1908, Nr. 47) ergeben, dass unter bestimmten Verhältnissen die Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin passiv übertragen werden kann, dass man also durch Injektion von Serum eines empfindlichen Tieres ein normales Tier überempfindlich machen kann; jedenfalls

zeigen die Versuche, dass die Stoffe, die Überempfindlichkeit und Immunität — je nach den gewählten Versuchsbedingungen zur Folge haben — im Serum lokalisiert sind.

Dass nun die Stoffe, die aus den Tuberkelbazillenleibern und aus dem Tuberkulin durch die von uns supponierte Bakteriolyse in Freiheit

(In den nachfolgenden Kurven bedeutet ! den Tag der Infektion.)

Rd. Nr. 21. Nicht immunisiertes Rind. Infektion mit virulenten Rindertuberkelbazillen.



Kurve nach Römer.

gesetzt werden, tatsächlich Endotoxine sind, geht aus folgenden Überlegungen und Versuchen hervor.

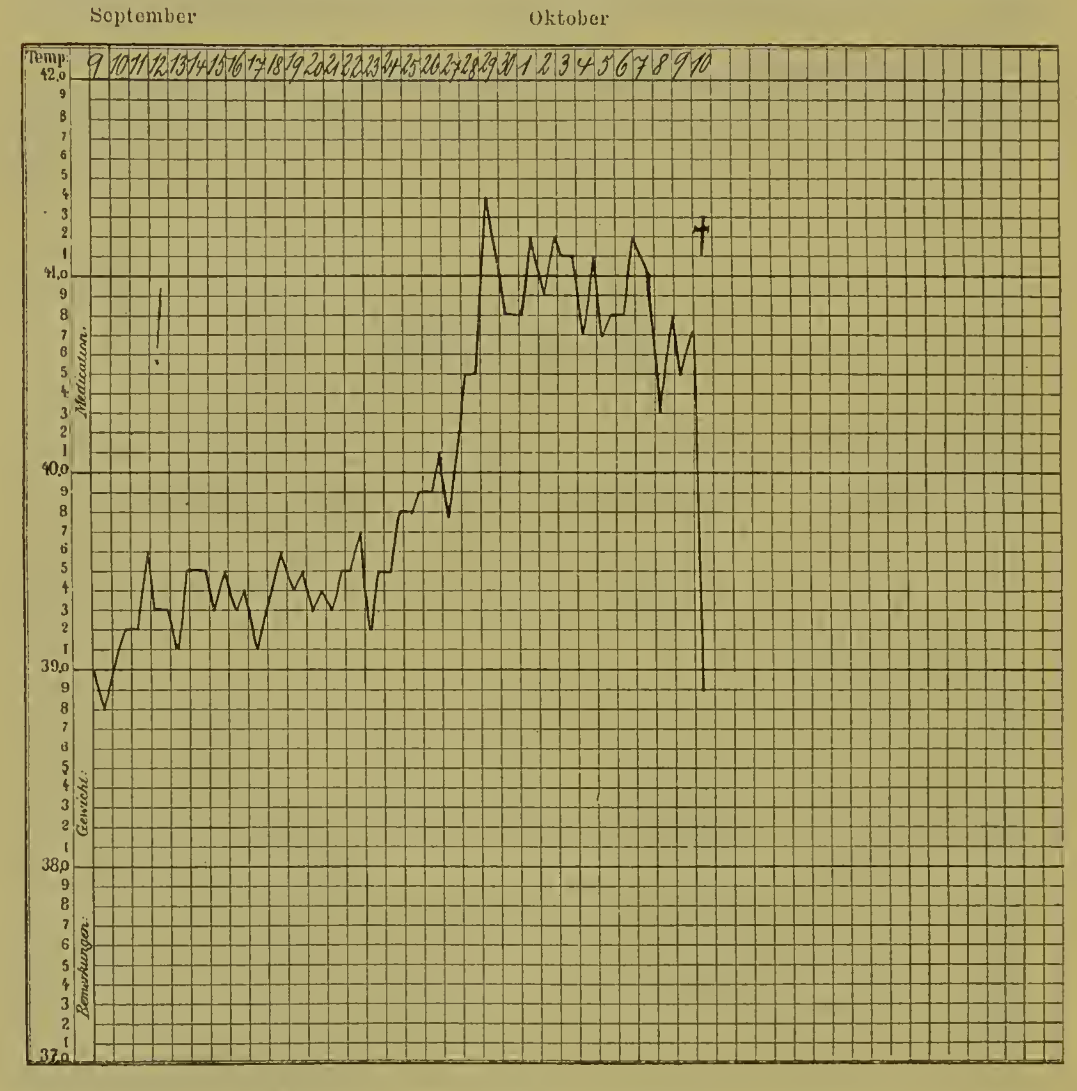
Ein Endotoxin entfaltet nach der von uns vertretenen Anschauung seine Wirkung als körperfremde Eiweissubstanz.

Jede körperfremde Eiweissubstanz, dem Körper nicht auf dem Darmwege (parenteral) zugeführt erzeugt Überempfindlichkeit.

Es ist uns nun gelungen, durch wiederholte Injektion von zerriebenen Tuberkelbazillen und von Tuberkelbazillenemulsion eine Überempfindlichkeit zu erzeugen, derart, dass die Tiere nach einer Reihe von Injektionen zugrunde gingen.

Es wird hiermit die schon an anderer Stelle (S. 265)

Rd. Nr. 15. Nicht immunisiertes Rind. Infektion mit virulenten Rindertuberkelbazillen.



Kurve nach Römer. Es dauert 15 Tage bis zum Ausbruch der klinischen Erscheinungen.

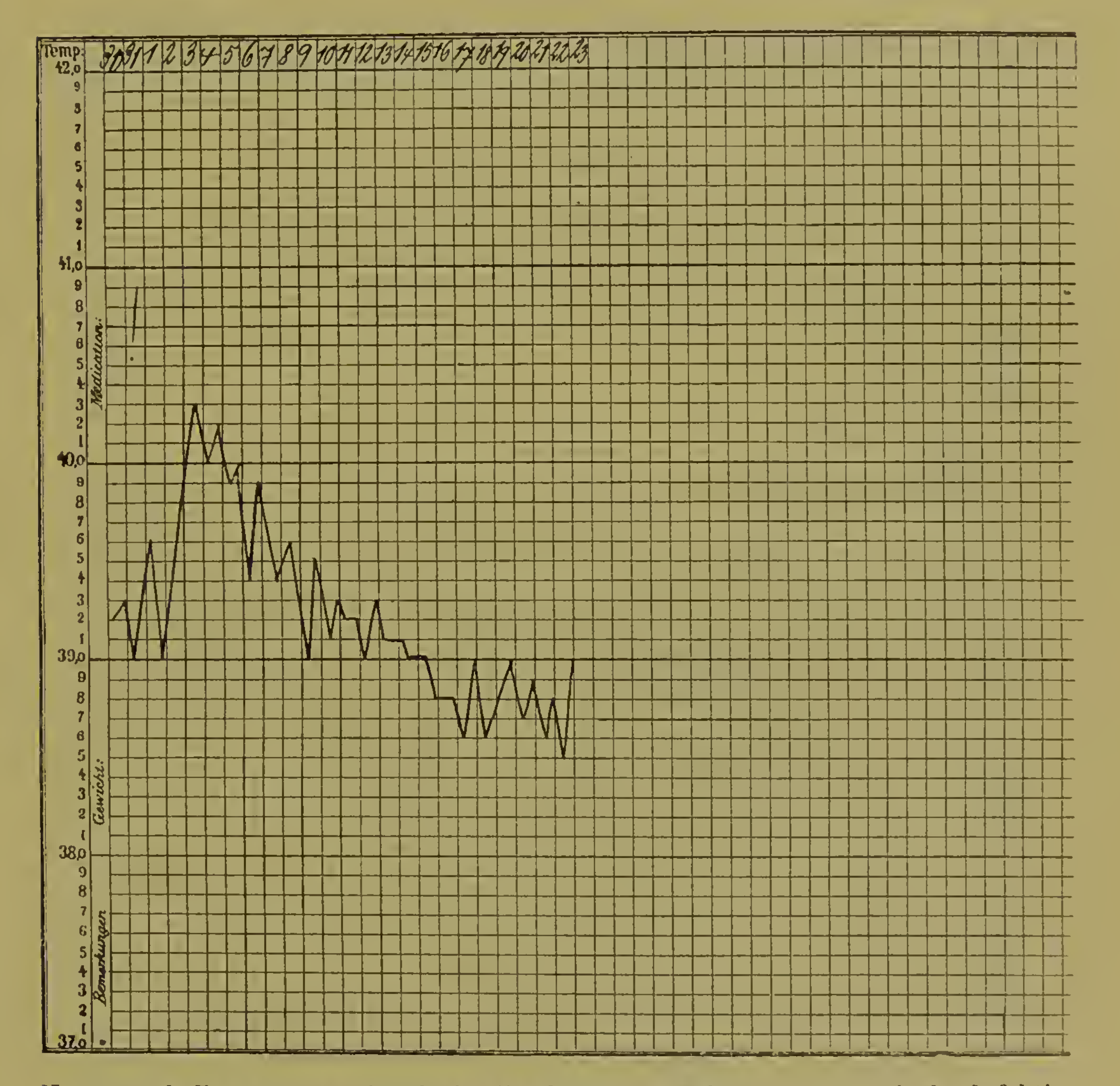
dieses Werkes aufgeworfene Frage zur Entscheidung gebracht in dem Sinne, dass zwischen lebenden Tuberkelbazillen und Tuberkelbazillenderivaten keine prinzipiellen Unterschiede bestehen, sondern nur rein quantitative. Einer der wenigen Differenzpunkte zwischen Römer und mir wird damit in meinem Sinne zur Entscheidung gebracht.

Die ausführliche Mitteilung der Versuche und Protokolle erfolgt an anderer Stelle.

Aber es gelingt nicht nur, die Tiere durch wiederholte Injektion von Tuberkelbazillenderivaten zu töten, sondern der Tod erfolgt unter den von mir s. Z. zuerst als für den Überempfindlichkeitstod als

Rd. Nr. 17. Immunisiertes Rind. Infektion mit virulenten Rindertuberkelbazillen.

Februar



Kurve nach Römer. Ausbruch der Erscheinungen schon 3 Tage nach der Infektion.

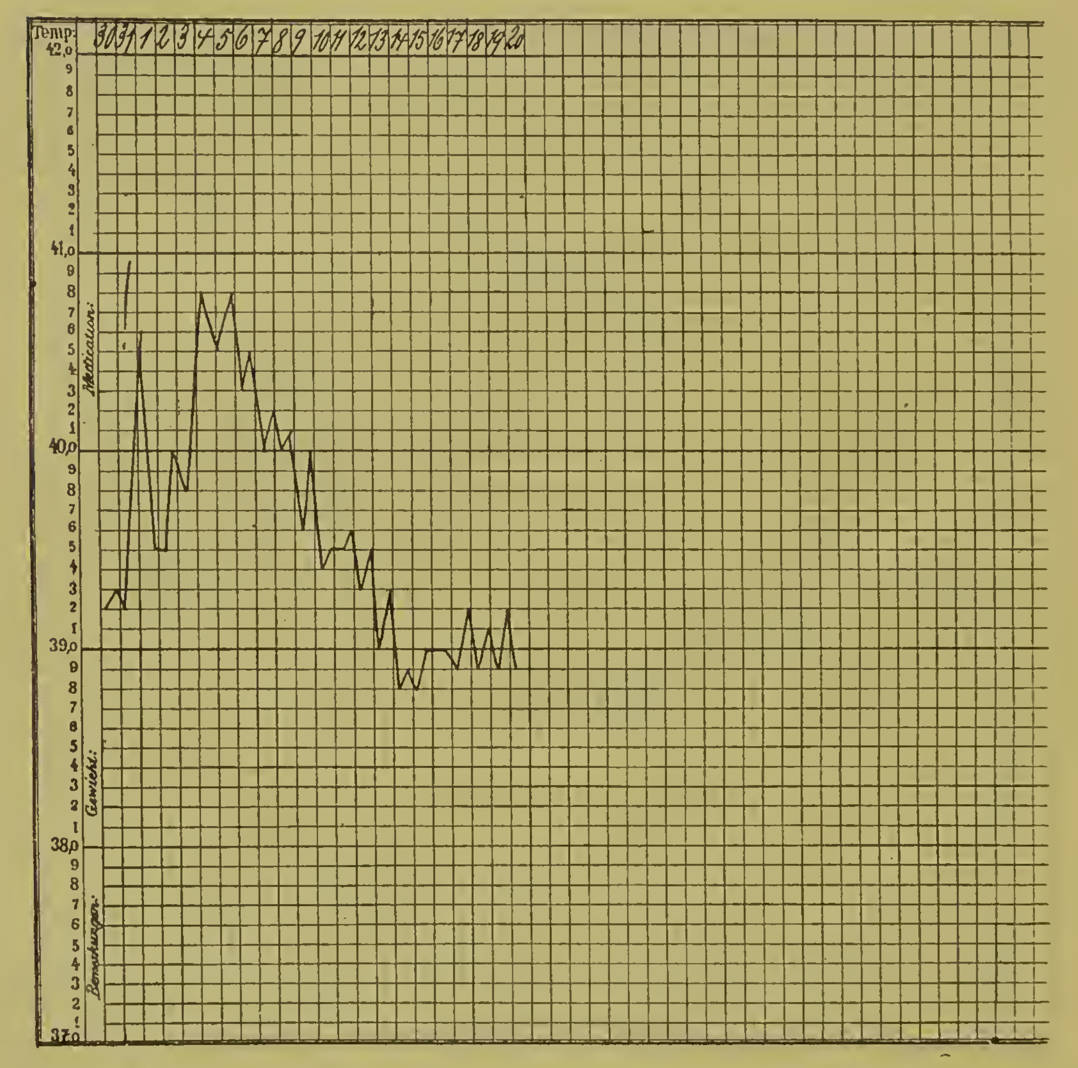
charakteristisch beschriebenen Erscheinungen als Vasomotorenkatastrophe.

„Das Tier ist vollkommen gesund, hat bis dahin regelmässig an Gewicht zugenommen, da wird eine neue Einspritzung vorgenommen und nach wenigen Minuten bricht das Tier unter Krämpfen oder schwerster Dyspnöe zusammen.“

Bei der wiederholten Injektion von Tuberkelbazillenderivaten erfolgt der Tod jedoch nicht so plötzlich, sondern nach der letzten Injektion magert das Tier ab und kommt im Verlaufe von 8—14 Tagen zum Exitus. Es hängt dies wahrscheinlich mit der im Vergleich zu anderm morphotisch organisiertem Eiweiss schweren Lysierbarkeit der

Rd. Nr. 20. Immunisiertes Rind. Infektion mit virulenten Rindertuberkelbazillen.

Februar



Kurve nach Römer. Ausbruch der Erscheinungen einen Tag nach der Infektion.

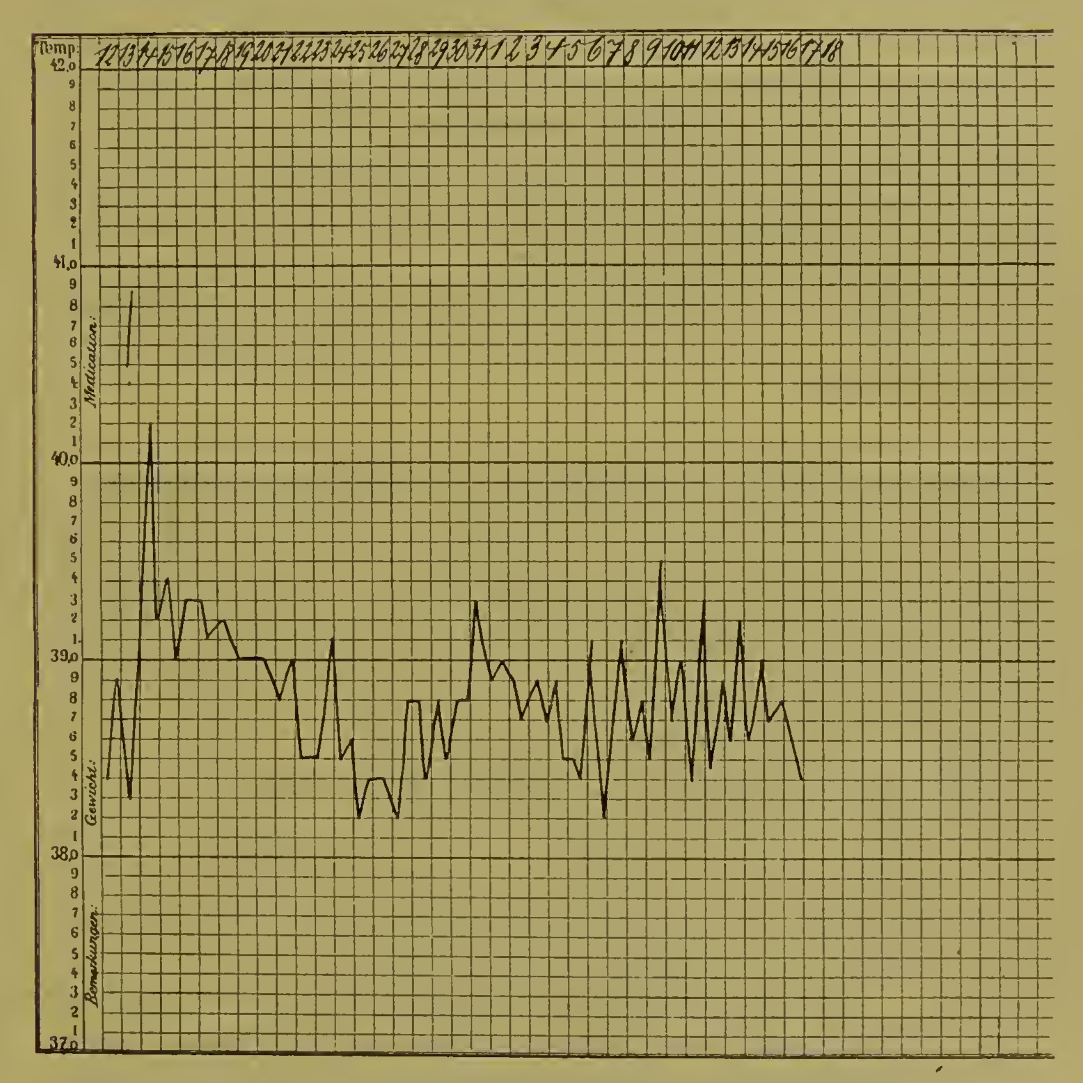
Tuberkelbazillenderivate zusammen, die an Stelle der explosionsartigen Katastrophe eine etwas verlängerte Kachexie setzt, entsprechend dem klinischen Verlauf anderer Infektionskrankheiten im Vergleich zur Tuberkulose. Aber auch hier zeigt das pathologisch-anatomische Bild, wie auch sonst beim Eiweissüberempfindlichkeitstod, eine so starke Dilatation der Kapillargefässe spez. in der Lunge, dass sie makro-

skopisch an pneumonische Infiltration erinnert, da die erweiterten Kapillaren das Alveolarlumen vollkommen ausfüllen.

Aber noch in anderer, in klinischer Beziehung erweisen sich die Tuberkelbazillenderivate als körperfremdes Eiweiss, das allen bisher bekannt gewordenen Gesetzen folgt. Die Überempfindlichkeit gegen-

Rd. Nr. 11. Immunisiertes Rind. Infektion mit virulenten Rindertuberkelbazillen.

Januar Februar



Kurve nach Römer. Ausbruch der Erscheinung einen Tag nach der Infektion.

über körperfremdem Serum, meist als Serumkrankheit bezeichnet, äussert sich sehr häufig in dem Auftreten von Exanthemen urtikarieller, skarlatinöser oder morbilliähnlicher Natur. Ich habe dann weiter (Dermat. Zentralbl., Bd. 10. Nr. 6) darauf hingewiesen, dass die Mehrzahl der Urtikariafälle unbekannter und scheinbar bekannter Ätiologie auf die Resorption von körperfremdem Eiweiss zu beziehen

sei, welches von den Darmfermenten nicht genügend abgebaut ist, um seine Eigenschaft als körperfremdes Eiweiss verloren zu haben.

Wenn auch nicht gerade häufig, so beobachtet man auch nach Tuberkulineinverleibung das Auftreten derartiger Hautexantheme: nach Kutan- und Stichreaktion bisweilen Urtikariaschübe.

Besonders interessant war in einem Fall (Stat. IV A, 1531/08) das Auftreten eines scharlachartigen Exanthems im Anschluss an eine subkutane Tuberkulininjektion. Das gleiche wurde bei einem spontanen Tuberkulinresorptionsschub im Verlaufe einer Tuberkulose beobachtet[1]). Morgenroth hat neuerdings nach Tuberkulininjektion das Auftreten eines Erythema exsudativum multiforme beschrieben, Ledermann schon 1891, im Archiv f. Dermatologie, Bd. 23., die in der ersten Tuberkulinära nach Tuberkulininjektionen beobachteten Hauterscheinungen zusammengestellt.

So zeigen die Tuberkelbazillenderivate und ihr Haupttypus, das Tuberkulin, sich auch von dieser Seite als reines, körperfremdes Eiweiss.

Die therapeutische Verwertung der Tuberkuloseimmunität.

Wir sind jetzt durch die Besprechung der Grundlagen der Tuberkuloseimmunität so weit vorbereitet, dass wir die therapeutischen Versuche einer systematischen Besprechung unterziehen können. Da die theoretische Basis erst jetzt ganz neu geschaffen ist, braucht wohl nicht weiter ausgeführt zu werden, dass die Mehrzahl der therapeutischen Versuche auf Empirie beruhte.

Man kann die Versuche in folgender Weise einteilen:

I. Versuche zur Übertragung natürlicher Immunität mit dem Serum.

II. Versuche einer Serumtherapie durch passive Immunisierung: antitoxische und bakteriolytische Sera.

Die Sera werden gewonnen durch Behandlung mit lebenden oder toten Kulturen, Giften etc. von Tuberkelbazillen bei unempfänglichen und bei für Tuberkuloseinfektion empfänglichen Tieren.

---

1) Diese Fälle erweckten anfangs direkt Scharlachverdacht, der zweite wurde sogar auf die Scharlachabteilung gebracht. Es ist darum praktisch wichtig, die Möglicheit solcher Vorkommnisse zu kennen. Das Scharlachexanthem ist nicht charakteristisch-spezifisch für die Scharlachinfektion, sondern nur ein symptomatisches Zeichen dafür, dass anscheinend lysiertes Gift vom Infektionserreger in die Haut gelangt.

III. Versuche der Herbeiführung eines Schutzes gegen tuberkulöse Infektion durch aktive Immunisierung mit Vakzins.
a) mit nicht lebenden Vakzins, Tuberkulin, Kulturfiltrate, Kulturen;
b) mit lebenden Vakzins.

Einen Teil der bei der spezifischen Tuberkulosebehandlung begangenen Wege finden wir bei Barthel-Neumann, Wiener klin. Wochenschr. 1907, Nr. 43, ferner bei Dluski, Brauers Beitr. Bd. 10, H. 1, zusammen aufgeführt.

Ad I. Übertragung natürlicher Immunität durch Serum. Man behandelte Lungenkranke mit dem Serum von Tieren, die gegen Tuberkulose immun oder sehr resistent sind; so benützte Bouchard Ziegenserum, Link, Héricourt und Richet Hundeserum, Auclair Hühnerserum, Maffucci und di Vestea Schafserum. Anfangs wurde über Erfolge berichtet, doch ist diese Therapie mit der Zeit wieder verschwunden.

Ad II. sind dann weiter die zahlreichen Versuche zu besprechen mit Serumtherapie, d. h. durch passive Immunisierung die tuberkulöse Infektion zu bekämpfen. Um solche Sera zu erhalten, sind die verschiedensten Wege eingeschlagen worden. Man behandelte empfängliche und unempfängliche Tiere teils mit Tuberkulin, teils mit Tuberkelbazillen. Auclair hoffte Antitoxin in dem Blut tuberkuloseinfizierter Hühner zu finden, Viquerat in dem Serum tuberkulös infizierter Maulesel. Letzterer sah von der Behandlung günstige, Rutkowski dagegen nachteilige Resultate. Tizzoni und Cantani haben Meerschweinchen mit Tuberkulin immunisiert, ebenso Fische und Pferde mit dem neuen Kochschen Tuberkulin (T-R). Maragliano (Ann. Ist. Maragliano 1904) hat aber mit seinen günstigen Resultaten, wie Maxutow sich ausdrückt, nicht mehr bewiesen, als dass durch sein Heilserum Meerschweinschen, die mit „Tuberkulin“ infiziert werden, geheilt werden können; nicht dagegen Meerschweinchen, die „lebende Tuberkelbazillen“ erhalten haben.

Zu erwähnen ist hier weiter das Marmorekserum, ein Serum, gewonnen durch aktive Immunisierung von Tieren. Zuerst hat Marmorek über sehr günstige Resultate berichtet, Stadelmann, Holmboe u. a. über sehr ungünstige, Köhler Deutsche med. Woch. 1908, Nr. 29, Hohmeyer über indifferente. Jetzt sollen stets gute Resultate zu erzielen sein, wenn man das Serum rektal einverleibt; speziell von einer Reihe von Chirurgen (Hoffa Berl. klin. Woch. 1906,

Nr. 44, Glässner, Deutsche med. Woch. 1908, Nr. 29[1]) liegen günstige Resultate vor. Es fehlt aber vollkommen an einer Basis zur Beurteilung des Serums, die vorliegenden Arbeiten sind reine Kasuistik, eine wissenschaftliche Kritik steht bisher noch aus.

Nur für die Arbeit von Grüner trifft dies nicht zu, welche zu einem ablehnenden Standpunkt kommt. Dieser weist vor allem, ebenso wie Sternberg darauf hin, dass bei rektaler Applikation eine Einwirkung so gut wie ausgeschlossen sei und dass die von einzelnen Autoren mitgeteilten Erfolge wahrscheinlich auf die Antistreptokokkenkomponente des Antituberkulose Serums zu beziehen seien.

Ferner berichtet er über Versuche mit Kutan- und Stichreaktionen mit Gemischen von Tuberkulin und Marmorekserum. Eine Differenz gegenüber einfachen Tuberkulin-Serumgemischen war nicht festzustellen. Doch ist der hieraus gezogene Schluss auf Unwirksamkeit des Marmorekserums nicht begründet, da ein lytisches Serum die Tuberkulinwirkung nicht verhindern kann, sondern eher verstärken müsste. Die Versuche erbringen nur von neuem den Beweis, dass es keine Tuberkulinantitoxine gibt und dass auch Tuberkulinantiendotoxine bisher nicht bekannt sind.

Ganz neuerdings ist Spengler (Deutsche med. Wochenschr. 1908) mit einem Serum hervorgetreten (J. K.), nachdem er entdeckt hat, dass das bakteriolytische und antitoxische Immunitätsprinzip in den Erythrozyten enthalten sei und dass man noch bei millionenfacher Verdünnung Bakteriolyse von Tuberkelbazillen wahrnehmen könne. Man wird auch hier weitere Mitteilungen abwarten müssen; einzelne seiner Mitteilungen machen allerdings etwas stutzig: dass er seine zu überaus günstigen Erfolgen führende Behandlung mit Perlsucht etc. Tuberkulin zugunsten eines neuen völlig unerprobten Heilprinzips verlässt, dass in vitro die Bakteriolyse von Tuberkelbazillen spielend zu beobachten sein soll, was nicht einmal gegenüber den so leicht der Bakteriolyse zugänglichen Cholerabazillen der Fall ist und dass die Ausführungen manchem Praktiker zwar plausibel erscheinen und ihn veranlassen, schleunigst Spenglersches J. K. anzuwenden, dass sie aber mit der Gesamtheit der beobachteten feststehenden Tatsachen im absoluten Widerspruch stehen, so z. B. wenn er behauptet, der Mensch erkranke dann an Phthise, wenn eine Aufzehrung der Antikörper eingetreten sei.

Die einzige bisher ausgeführte Nachprüfung von Landmann hat ein absolut negatives Resultat ergeben.

Ad III. Am wichtigsten sind die Versuche, durch aktive Immunisierung einen Schutz gegen die Infektion oder eine Heilung

[1]) Dieser empfiehlt nebenbei bemerkt, die Injektionen nur alle 4 Tage vorzunehmen, um die Serumkrankheit zu vermeiden!

einer schon bestehenden Infektion herbeizuführen; wir haben schematisch die Immunisierungsversuche getrennt, je nachdem lebende oder tote Vakzins dabei zur Verwendung kommen, doch ist praktisch diese Differenzierung nicht durchzuführen, weil in praxi diese Methoden vielfach miteinander kombiniert worden sind; vielfach wurde auch versucht, durch lebende artfremde Tuberkelbazillenstämme eine Immunität zu schaffen.

Di Vestea injizierte erst tote, dann lebende Tuberkelbazillen und erreichte ein Überleben der infizierten Meerschweinchen um 24 Tage gegenüber den Kontrollen (50 zu 74 Tage). Babes und Proca kombinierten die Behandlung mit Tuberkulin mit der Injektion von Tuberkelbazillen. Sie gingen in folgender Weise vor: erst injizierten sie aus Vogeltuberkelbazillen hergestelltes Tuberkulin, dann lebende Vogeltuberkelbazillen, dann aus Menschentuberkelbazillen hergestelltes Tuberkulin, schliesslich lebende Menschentuberkelbazillen. Und endlich haben Rodet, Granier, Redon und Chenot tuberkulöse Organe zur Immunisierung benutzt, wofür ihnen Bertarelli (Zentralbl. f. Bakt., Bd. 45, S. 1) die theoretische Basis nachträglich geliefert hat, indem er mit einer meiner Meinung nach zu Fehlschlüssen führenden Technik (Präzipitintechnik) unter Anwendung fraktionierter Ausfällung den Nachweis führte, dass die Stoffe des Tuberkels von den Antikörpern des Tuberkelbazillus unabhängige Stoffe erzeugen können.

Die zahlreichen bisher in der Behandlung der Tuberkulose auf spezifischem Wege erzielten Misserfolge werden uns zum grössten Teil erklärlich, wenn man sich vergegenwärtigt, dass eine Antitoxinerzeugung gegen Tuberkulin und die Gifte des Tuberkelbazillus überhaupt nach der von uns entwickelten theoretischen Ansicht wenig Aussicht auf Erfolg bietet, und dass durch alle diese Methoden **nur Bakteriolysine** erzeugt werden oder die Bildung von Bakteriolysinen angeregt wird. Dass hierdurch kein **bedeutender** Heilerfolg zu erzielen ist, lässt sich aus unseren Befunden ableiten, die im Gegensatz zu dem Wassermann-Citronschen ergeben haben, dass **Bakteriolysine** bei Tuberkulösen in allen Fällen und allen Stadien **vorhanden sind**, dass sie aber aus Gründen, die wir am erwähnten Orte ausgeführt haben, allein nicht in der Lage sind, den Kampf gegen die Tuberkelbazillen erfolgreich zu entscheiden.

Um so verständlicher werden dagegen die zahlreichen therapeutischen Misserfolge und Schädigungen, die bei der Behandlung der Tuberkulose mit Tuberkulin eingetreten sind. Aus unseren Versuchen geht ja klar hervor, dass die **Anwendung von Tuberkulin** und Tuberkelbazillenderivaten sofort **Schaden** bringt, wenn die Überem-

pfindlichkeitsverhältnisse durch die Injektion in einem für den Körper ungünstigen Sinn alteriert werden. Wie an anderer Stelle ausgeführt, tritt dieses unerwünschte Endresultat bei Tuberkulinbehandlung sehr leicht ein, da wir es bisher nicht immer in der Hand haben, die Überempfindlichkeitserscheinungen so zu beherrschen, dass sie mit Nutzen therapeutisch verwendet werden können.

Es hängt bei der Tuberkulintherapie nur wenig von dem gewählten Präparat, sehr viel, ja fast alles von der Dosierung ab[1]. Hierüber bestehen in weiten Kreisen noch irrtümliche Anschauungen. Die überwiegende Mehrzahl der Forscher steht vorläufig auf dem diametral entgegengesetzten Standpunkt, aber nicht, wie ich glaube, infolge wirklich erzielter Heilerfolge, sondern infolge vorausgefasster theoretischer Anschauungen. Sahli ist einer der wenigen, der sich unserem Standpunkt nähert. Spengler, Detre Wiener klin. Wochenschrift 1908 und Raw, wollen Erfolge mit antagonistischer Behandlung erzielen; durch Menschentuberkelbazillen erzeugte Krankheiten müssen mit Perlsuchttuberkulin behandelt werden; dabei entscheidet Raw, dass

Lungentuberkulose von humanen }
chirurgische Tuberkulose von bovinen } Tuberkelbazillen

herstammt. Darauf soll der Misserfolg der Tuberkulintherapie bei Lungentuberkulose zurückzuführen sein, da diese mit humanem Tuberkulin ausgeführt wurde!

Man staunt über die Sicherheit, mit der solche jeder tatsächlichen Grundlage und jeder Selbstkritik entbehrenden Behauptungen vorgebracht werden[2].

Wenn auch die Verwendung nicht arteigener Bakterien bei der Vakzination mit lebenden Bazillen eine gewisse theoretische Berechtigung hat, muss diese gegenüber den Tuberkulinen doch erst bewiesen werden. Bisher liegt in dieser Richtung nichts vor.

Es erscheint so unsere Anschauung begründet, dass dem gewählten Tuberkulinpräparat bei der Therapie nur eine durchaus sekundäre Bedeutung zukommt.

Wenn man sich an das biologische Grundgesetz erinnert, dass z. B. kleine Dosen eines Stoffes positiv leukotaktisch wirken, grössere Konzentrationen aber negativ, so wird man es begreifen können, dass verschiedene Tuberkulindosierungen eine geradezu umgekehrte Wir-

---

[1] Zu einem ähnlichen Resultat kommt Sahli bei seinen klinischen Beobachtungen. „Wenn auch nicht bestritten werden soll, dass zwischen diesen verschiedenen Tuberkulinen erhebliche Unterschiede bestehen, so ist für mich doch kein Zweifel darüber, dass das therapeutische Prinzip in allen diesen Präparaten im wesentlichen dasselbe ist.“

[2] cf. Abschnitt über die differenzierenden Kutanreaktionen.

kung haben können. Eine grosse Unterstützung gewährt bei der schwierigen Aufgabe der richtigen Dosierung die Opsoninbestimmung, die gestattet, jederzeit die Reaktion des Körpers auf die Injektion zu überwachen.

Es soll hiermit die Bedeutung der Opsonine durchaus nicht überschätzt werden; die Subjektivität und Schwierigkeit der Technik haben wir an anderer Stelle hervorgehoben. Die Opsonine sind auch nicht entscheidend für den Immunitätszustand eines Tieres, wie der Calmettesche Versuch zeigt, in dem zwei Tiere mit erhöhtem und erniedrigtem opsonischen Index gleichzeitig derselben Infektion erlegen sind.

Trotz der von Wright angeführten Bedenken halten wir es am wahrscheinlichsten, dass die Opsonine im grossen und ganzen mit Bakteriolysinen identisch sind, deren Phagozytose fördernde (sensibilisierende) Eigenschaften lange bekannt sind. Es würde sonach unseren früheren Ausführungen keiner Zusätze bedürfen, um zu erklären, dass das Bakteriolysine allein das Schicksal eines Tieres mit tuberkulöser Infektion nicht im günstigen Sinne zu entscheiden vermögen, auch ein hoher opsonischer Index hierzu für sich allein nicht in der Lage ist.

Indikationen der Tuberkulintherapie.

Es bestehen für die Tuberkulintherapie zwei verschiedene Aufgaben, die aber strikt auseinandergehalten werden müssen.

1. Es gibt Fälle, wo der tuberkulöse Herd so lokalisiert ist, dass von ihm keine Stoffwechselprodukte (Tuberkulin) in den Kreislauf gelangen und die Umstimmung des Körpers ausbleibt, so dass die Tuberkulin-Lokalreaktionen negativ ausfallen, wenn man sie nicht gerade in dem Herd selbst anstellt. Besonders bei Lupus der Haut habe ich solche Fälle beobachtet, es ist aber durchaus nicht ausgeschlossen, dass sie bei lokalisierter Knochentuberkulose und auch sonst vorkommen.

Hier kommt der Lokalprozess nicht zur Heilung, weil die Umstimmung des Körpers ausgeblieben ist, weil die Bakteriolysine fehlen, die das lokale Weitergreifen des Prozesses verhindern könnten.

In solchen Fällen ist die Tuberkulinbehandlung berechtigt, als ein Versuch, die Bakteriolysinbildung anzuregen; das gleiche gilt für alle Fälle, in denen man von dieser Wirkung einen Erfolg erwartet.

Zeigt die Beobachtung der opsonischen Kurve auch schon ohne therapeutische Eingriffe ein Schwanken, das auf Tuberkulinresorption aus dem Krankheitsherd zu beziehen ist, oder weist die klinische Beobachtung durch Vorhandensein von Schweissen, Temperatursteigerungen etc. auf derartige Autoinokulationen hin, so ist die Tuberkulininjektion aus der oben besprochenen Indikation natürlich nicht angebracht, wenn man mit uns auf dem Standpunkt steht, dass die

verschiedenen Tuberkuline wesensgleiche nur quantitativ differierende Präparate darstellen.

Zu den gleichen Indikationen für therapeutische Tuberkulininjektion kommt auch Rothschild (Brauers Beiträge Bd. 10, H. 1).

Es ist in solchen Fällen häufig richtiger, durch geeignete klinische Massnahmen (Bettruhe, Aufstehen, Spazierengehen, dosierte Arbeit etc. je nach den Umständen des Falles) die Tuberkulinresorption vom Herde so zu regulieren, dass die Endwirkung eine günstige ist. Als Meissen (Zentralbl. f. Tuberk. Bd. 10, H. 4) den paradox erscheinenden Satz aussprach: „Die nichtspezifische, physikalisch-diätetische Behandlung ist gerade eine aktive Immunisieruug, die mit gleichem, vielleicht mit grösserem Recht als die Tuberkulinbehandlung, als spezifische Behandlung bezeichnet werden kann", da wusste er es wohl kaum, für wie viele Fälle er nicht nur bildlich, sondern tatsächlich mit seinen Ausführungen das Richtige traf. Von unserm heutigen biologischen Standpunkt versteht man es kaum mehr, dass Brehmer bei der Tuberkulosetherapie Bewegung, Dettweiler umgekehrt Ruhe für alle Fälle forderte. Denn die Dosierung von Ruhe und Arbeit ist nicht nur individuell verschieden zu bemessen, sondern variiert auch bei dem einzelnen Individuum nach dem augenblicklichen Zustand. Mit der abwechselnden Verordnung von Ruhe und körperlicher Arbeit in verschiedenster Abstufung haben wir es in der Hand, wie es zuerst Freemann getan hat, die Resorption der Autotuberkuline auf das feinste zu dosieren.

Es wird jedoch bei dieser Indikationsstellung für die therapeutische Anwendung von Tuberkulin die zweite Wirkung übersehen, die man mit Tuberkulininjektionen erzielen kann, nämlich durch Bindung an Rezeptoren in minder lebenswichtigen Organen die durch Tuberkulinresorption aus dem Herde gesetzten Schädigungen (Fieber, Nachtschweisse etc.) zu vermindern oder aufzuheben. So kann man nicht sagen, dass die Tuberkulintherapie bei progressen Kranken, bei Fiebernden etc. kontraindiziert wäre; im Gegenteil, wenn man bei der Therapie nur mit der nötigen Vorsicht ans Werk geht. Diese durch Tuberkulininjektion erzeugte „Tuberkulinimmunität" ist in Wirklichkeit nichts weiter als eine Verlegung der Tuberkulinwirkung an andere Stellen. Sie ist die Ursache dafür gewesen, dass sich die Indikationen und Kontraindikationen für Tuberkulinanwendung bei verschiedenen Autoren, ja bei dem gleichen Autor so vielfach wiedersprachen [1]).

[1]) Es ist hervorzuheben, dass diese Tuberkulinunempfindlichkeit nur eine scheinbare Unempfindlichkeit ist; sie ist streng zu trennen von der prognostisch ungünstigen Form, auf die wir in der ersten Auflage besonders die Aufmerksamkeit gelenkt haben, bei der es mit oder ohne therapeutische Tuberkulinzufuhr zu einer Reaktionslosigkeit gegen Tuberkulin gekommen ist.

So wird von Koch selbst das Alttuberkulin für initiale Fälle empfohlen, das T. R. und T. O. ebenfalls für initiale Fälle unter Ausschluss von Fiebernden, B. E. wieder sollte für Tuberkulöse des zweiten und dritten Stadiums Anwendung finden und nach der ursprünglichen Vorschrift die Dosen schnell gesteigert werden, wobei Temperatursteigerungen um 1,5°—2° keine Gegenanzeige bildeten.

Solange man glaubte, dass die einzelnen Tuberkuline differente Präparate vorstellten[1]), hielt man sich genau an die gegebenen Vorschriften, während man heute in der Lage ist, je nach den Indikationen, die man erfüllen will, Tuberkulin in initialen oder fortgeschrittenen Fällen anzuwenden. Je nachdem man glaubt, Erfolge ohne oder nur mit Reaktionen erzielen zu können, kann man jedes Präparat wieder zu reaktionsloser oder mit Reaktionen einhergehender Therapie verwenden.

Koch ging bei seinen Modifikationen des Tuberkulins davon aus, an Stelle des Alttuberkulins ein Präparat zu setzen, das resorbierbar ist und eine bakteriolytische Immunität entwickelt. Wir wissen jetzt aber, aus den mitgeteilten Versuchen, dass Tuberkulin kein Toxin ist und dass der Körper der Tuberkulösen die Stoffe enthält, welche aus den im Tuberkulin enthaltenen Splittern, die der Gesunde nicht zu resorbieren vermag, die wirksamen Stoffe in Freiheit zu setzen in der Lage ist. So braucht der Tuberkulöse die Tuberkulinpräparate gar nicht unbedingt im aufgeschlossenen Zustande zu erhalten und darum ist die Wirkung von Alttuberkulin, T.O, T.R. und B.E. keine prinzipiell verschiedene und alle aufgerichteten Unterschiede sind nur künstliche.

Wenn auch Dieudonné sagt, dass das T.R. „nur den Namen und die Provenienz aus Tuberkelbazillen" mit dem Alttuberkulin gemein hat und hiermit der bis heute allgemein herrschenden Anschauung Ausdruck gibt, so erscheint unsere entgegengesetzte Anschauung dadurch gewissermassen antizitiert, dass — abgesehen von den Autoren, welche die Präparate nacheinander anwandten — die Mehrzahl trotz der Autorität Kochs bei der Verwendung des Alttuberkulins blieb.

Die Kochsche Tuberkulintherapie hat bald sehr wesentliche Modifikationen zu verzeichnen gehabt: zunächst die Petruschkysche Etappenbehandlung. Die Tuberkulinbehandlung dauert hier gewöhnlich 3 Monate, wird dann 3 Monate unterbrochen und in gleicher Weise 2 Jahre hindurch fortgesetzt.

---

[1]) cf. Abschnitt über Tuberkuline, die Gleichheit der Tuberkuline. Spezifizität etc.

Besonders wichtig ist die von Sahli[1]) und Götsch[2]) durchgeführte Verminderung der Dosen. Sie beginnen mit 0,00001 g = 1/100 mg, steigern die Dosen allmählich unter Vermeidung eines jeden Temperaturanstieges und gehen bedeutend in der Dosis zurück, wenn sich die geringste Temperatursteigerung zeigt. Es steht dieses reaktionslose Verfahren im absoluten Gegensatze zu dem Löwensteinschen (Handbuch der Technik der Immunitätsforschung, S. 828) der ein gleiches Vorgehen für falsch erklärt, weil eine sich steigende Überempfindlichkeit die Folge sein sollte. Denys und Hammer beginnen mit noch kleineren Dosen. Fieberlosigkeit ist für Sahli-Götsch im allgemeinen die Vorbedingung zur Einleitung der Behandlung.

Ihre leitenden Grundsätze sind: heroische Tuberkulinanwendung kann erfolgreich sein, aber ist unter allen Umständen zweischneidig und gefährlich.

Bei Erzeugung von Reaktionen am Krankheitsherde resultiert, häufig eine Minusbilanz, d. h. der ursprünglich vorhandene Prozess, erfährt trotz der an sich heilsamen entzündlichen Reaktion durch eine neue Gewebsschädigung eine Verschlimmerung. Oder wie wir es ausdrückten: es lässt sich nicht voraussehen, ob eine Herdreaktion zur Bindegewebsbildung oder zur Propagation des Prozesses führt.

Für fehlerhaft und gefährlich hält Sahli weiter fieberhafte Allgemeinreaktionen und macht auf die bei Anwendung grosser Tuberkulindosen häufigen „Pseudoentfieberungen mit Abnahme des Körpergewichtes, Steigerung der Pulsfrequenz etc.“ aufmerksam, die gerade auf eine Tuberkulinüberlastung hinweisen. (cf. dazu auch unsere Ausführungen in der ersten Auflage auf S. 115. „Freiwerden grosser Endotoxinmengen bewirkt Temperaturabfall und negative Leukozytose.“) Steigerung der Pulsfrequenz, Atemnot, Übelbefinden fasst Sahli ebenfalls als Tuberkulinreaktionen auf, die zu einer im Prinzipe seiner Methode liegenden Herabsetzung der Dosis nötigen.

Sahli steht auf dem Standpunkt, dass die Tuberkulinbehandlung das Beste ist, was die neuere Zeit im Kampfe gegen die Tuberkulose zustande gebracht hat. Seine Behandlung dauert lange und kann 1—2 Jahre in Anspruch nehmen; der Erfolg hängt nach seiner Ansicht mindestens ebenso von den Qualitäten des Arztes, wie von denen des Tuberkulins ab. Die von ihm gewählte Form der Tuberkulinbehandlung schliesst aber Schädigungen vollkommen aus.

Sahli bevorzugt das Tuberkulin Béraneck, weil die Verdünnungen in den Potenzen von 2 (1/2, 1/4, 1/8, 1/16 etc.) hergestellt, bei Steigerung der Dosis um je

1) Über Tuberkulinbehandlung, Basel, 1907.

2) Deutsche med. Woch. 1901.

$^1/_{10}$ ccm eine bessere Dosierung erlaubt, als z. B. Tuberkulin Denys, das nur in den Verdünnungen $^1/_{10}$, $^1/_{100}$, $^1/_{1000}$ im Handel ist. Wir empfehlen, bei therapeutischen Injektionen die betreffende Dosis möglichst in sich gleich bleibender Flüssigkeitsmenge ($^1/_2$ oder 1 ccm) einzuverleiben. Mit einigen sterilen Pipetten lassen sich die Lösungen jederzeit frisch einwandsfrei herstellen. (Technik s. im Abschnitt „Das Tuberkulin". In einer allen Ansprüchen genügenden Form sind die Injektionen gebrauchsfertig von der Kaiser Friedrich-Apotheke, Berlin, Karlstrasse 20a, zu beziehen.)

Es bedeutet einen der grössten Fortschritte auf dem Gebiete der Tuberkulosetherapie, dass wir gleichzeitig von Theorie und Praxis zu der therapeutischen Anwendung kleinster Dosen kommen, um die Tuberkulintherapie wenigstens zu einer gefahrlosen zu machen. Und schon wieder wird das Erreichte gefährdet durch Engel und Bauer, die heroische Dosen empfehlen, weil sie dann besser „Antituberkulin" nachweisen konnten.

Wir Ärzte, die wir Tuberkulöse zu behandeln haben und für sie die Verantwortung tragen, haben mit aller Energie zu verhindern, dass nicht theoretische Anschauungen, die auf so unsicherer Basis ruhen und nach unserer Ansicht auch noch auf einer durchaus irrtümlichen Anschauung von der Natur des „Antituberkulins" basieren, dazu führen, dass wieder die Tuberkulintherapie ein Feld für gewagte und unheilvolle Experimente wird.

Die angeführten therapeutischen Dosen sind die Anfangsdosen, die Steigerung wird entweder langsam (um $^1/_{10}$—$^1/_2$, ansteigend oder schneller ansteigend) von den einzelnen Autoren vorgenommen.

Die Herstellung der Verdünnungen. Diese machen dem Praktiker oft Schwierigkeiten. Wer sie stets frisch herstellt, verwende sterile physiologische Kochsalzlösung; wer sie bis 8 Tage aufbewahren will $^1/_2$ % Karbolsäure.

Wer die Verdünnungen nicht selbst herstellen will, kann dieselben in allen Konzentrationen gebrauchsfertig und zu billigem Preise in der Kaiser Friedrich-Apotheke, Berlin, Karlstr. 20a, je 10 Injektionen M. 1,80 beziehen.

Die Selbstherstellung der Verdünnungen geschieht am besten in der Weise, dass man stets die gewünschte Dosis in 1 ccm oder $^1/_2$ ccm injiziert

z. B. $^1/_{500}$ ccm Tuberkulin als 1 ccm einer Lösung 1 : 500
oder als $^1/_2$ ccm „ „ 1 : 250.

Zur Herstellung der Lösungen braucht man

1. 1 Pipette à 10 ccm in $^1/_{10}$ ccm eingeteilt,
2. 5 Pipetten à 1 ccm in $^1/_{100}$ ccm geteilt.

Die Sterilisierung der Pipetten geschieht am einfachsten beim Hindurchziehen durch eine Bunsenflamme.

Eine Lösung Tuberkulin 1 : 500 wird in folgender Weise hergestellt.

Man entnimmt 0,1 ccm Tuberkulin mit Pipette 2 und lässt es in ein Reagenzglas laufen, lässt mit Pipette 1 9,9 ccm physiologische Kochsalzlösung hinzulaufen, hat so 0,1 ccm Tuberkulin auf 10 ccm verdünnt, hat also Verdünnung 1 : 100.

Von dieser Tuberkulin-Verdünnung 1 : 100 nimmt man mit einer frischen Pipette (2) 1 ccm, fügt 4 ccm physiologische Kochsalzlösung (Pipette 1) hinzu, und hat nun 1 + 4 = 5 d. h. die hundertfache Verdünnung weiter auf das 5fache verdünnt, also eine Verdünnung **500.**

Eine Verdünnung $\frac{1}{1000000}$ stellt man in folgender Weise her:

$^1/_{10}$ ccm = 0,1 ccm der Verdünnung 1 : 100 + 9,9 ccm Kochsalzlösung gibt Verdünnung 1 : 10000,

0,1 ccm der Verdünnung 1 : 10000 + 9,9 ccm Kochsalzlösung-Verdünnung 1 : 1000000.

In gleich einfacher Weise wird in wenigen Sekunden jede gewünschte Verdünnung schnell, billig und frisch hergestellt.

Wer zur Herstellung der Verdünnungen nur über eine 1 ccm Pravazspritze verfügt, — was sich nicht empfiehlt — geht in folgender Weise vor.

$^1/_2$ Spritze Tuberkulin + 4 $^1/_2$ Spritzen Kochsalzlösung gibt Verdünnung 10.

$^1/_2$ Spritze Verdünnung 10 + 4 $^1/_2$ Spritzen Kochsalzlösung gibt Verdünnung 100.

$^1/_2$ Spritze Verdünnung 100 + 2 Spritzen Kochsalzlösung gibt Verdünnung 500 usw.

Ist die Anstellung der Konjunktivalprobe vor Einleitung einer Tuberkulinbehandlung kontraindiziert?

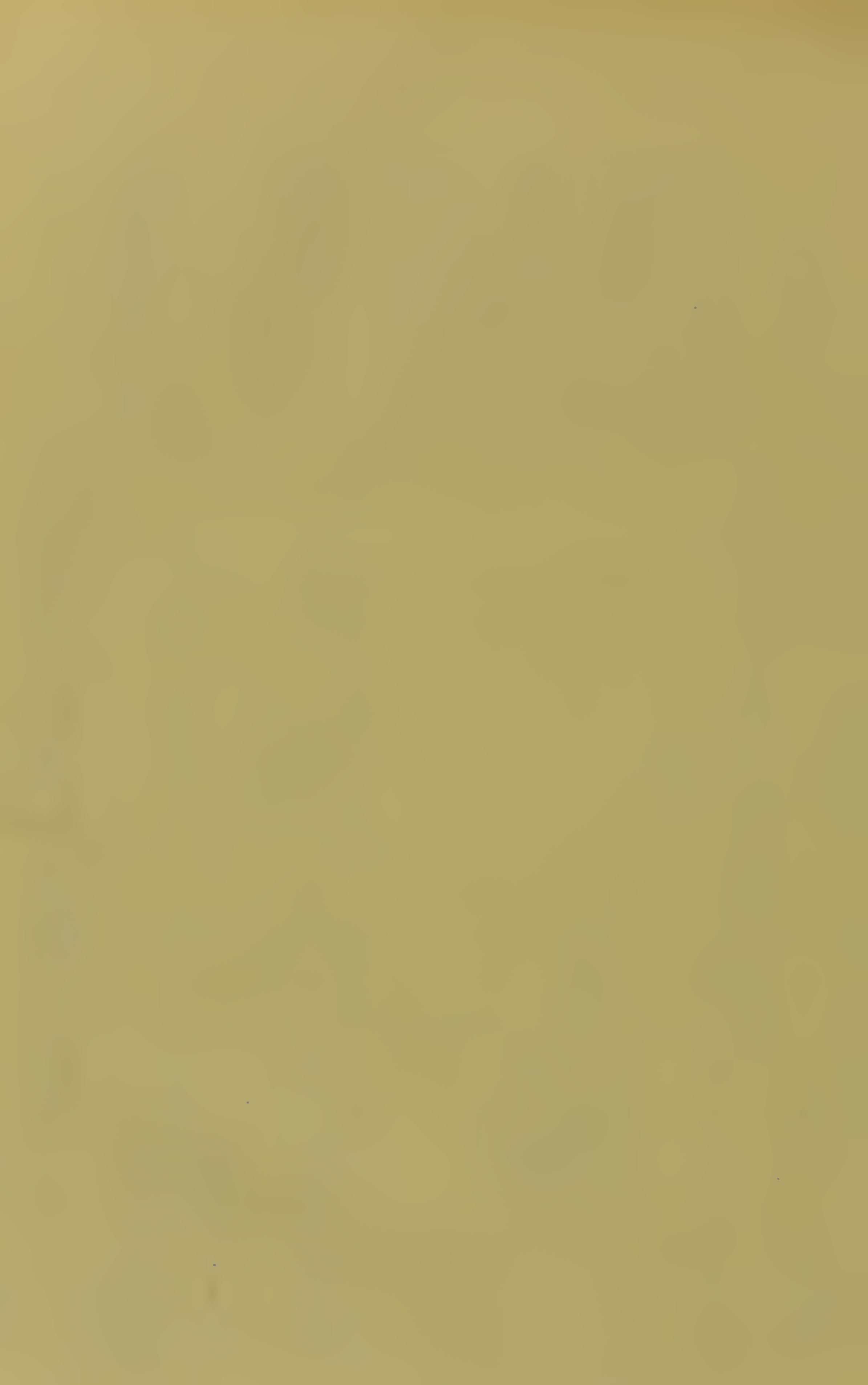
Im Anschlusse an die Tuberkulintherapie wollen wir die Frage erörtern, ob die Anstellung einer Konjunktivalreaktion kontraindiziert ist, wenn man beabsichtigt, in dem betreffenden Falle eine Tuberkulinkur einzuleiten.

Die Einverleibung von Tuberkulin in die Konjunktiva schafft bekanntlich dort eine Stelle, die sich in bezug auf erneute Einverleibung verhält, wie ein tuberkulöser Herd. Kommt also nach einer subkutanen Injektion Tuberkulin bis zur Konjunktiva, so kommt es zu einem lebhaften Aufflammen der Reaktion; eine ebenso lebhafte Reaktion kommt aber auch im Krankheitsherd zustande, wenn dorthin Tuberkulin von der Injektionsstelle aus gelangt. Da nun

Tabelle 9.

Übersicht über die verschiedenen Tuberkuline, Bezugsquellen, Preise, Dosierungen etc.

Tuberkulin-Bezeichnung	Bezugsquelle	Preis	Diagnostische Dosen	Therapeutische Anfangsdosen	Bemerkungen
Tuberkulin-Präparate aus Menschentuberkelbazillen.					
1. Alttuberkulin Koch	Höchster Farbwerke	1 ccm = 1,50 Mk. 5 ccm = 3.— „	Koch, Röpke 1, 3, 5, 10 mg Löwenstein $^{2}/_{10}$ mg	$^{1}/_{10}$ – $^{1}/_{1000}$ mg	Es soll möglichst frühzeitig Anwendung finden. Anfänglich wurden 0,01 gr bei Drüsen-, Knochen- u. Gelenktuberkulose, 0,001 gr bei Lungentuberkulose gegeben. Wiederholung bis Reaktion ausbleibt. Günstige Erfolge sahen Stinzing Prior, Mikulicz, Turban, Moritz Schmidt, Spengler. Ungünstige: Virchow, Fürbringer, v. Hansemann, A. Fränkel, Flatau, Ziegler, Heubner, Weber, Leyden, Ewald, Gluzinski, Rumpf, Jahrisch, Oppenheim.
2. dto.	Serumlaborat Ruete-Enoch. Hamburg, Bezugsquelle Kaiser Friedrich-Apotheke, Berlin, Karlstr. 20 a.	1 ccm = 1,50 „ 5 ccm = 3,— „ 20 ccm = 10,— „	dto.	dto.	
3. Orig.-Alt-Tbk. } sogen. T.O.A.	E. Merck. Darmstadt Höchster Farbwerke	1 ccm = 1,50 „ 1 ccm = 1,50 „	Dosen 10 fach so hoch zu wählen (wie bei 1)	Dosen 10 fach so hoch zu wählen	nicht eingeengte, durch Filtration von Bakterien befreite Kulturflüssigkeit. 1 ccm = $^{1}/_{10}$ ccm Alt-Tuberkulin.
4. dto. A.T.O. von Spengler	Kalle u. Cie., Biebrich	1 ccm = 1,60 „	dto.	dto.	dto.
5. Vakuumtuberkuline aus 3 und 4 (10 fach eingeengt)	Höchster Farbwerke Kalle u. Cie., Merck	1 ccm = 7,50 „	Dosen wie bei Alttuberkulin		1 ccm = 1 ccm Alt-Tuberkulin = 10 ccm Original-Alttuberkulin (T.O.A. resp. A.T.O.)
Tuberkulin-Präparate aus Rindertuberkelbazillen (Perlsucht).					
1 a. Perls.-Alttuberkulin Koch	Höchster Farbwerke E. Merck	1 ccm = 1,50 Mk.	0,5 ccm beim Rind	wie Alttuberkulin	
3 a. Perls.-Orig.-Alt-Tbk. } P.T.O.	dto.	1 ccm = 1,50 Mk.			nicht eingeengtes, durch Filtration von Bakterien befreite Kulturflüssigkeit. 1 ccm = $^{1}/_{10}$ ccm Perlsucht-Alttuberkulin.
4 a. dto. P.T.O. von Spengler	Kalle u. Cie.	1 ccm = 1,60 „		$^{1}/_{100000}$—$^{1}/_{10000}$ mg	dto.
5 a. Vak.-Perls.-Tuberkuline aus 3 a u. 4 a	Höchster Farbwerke Kalle u. Cie., E. Merck	1 ccm = 1,50 „			1 ccm = 1 ccm Perlsucht-Alttuberkulin = 10 ccm Original-Perlsucht-Alttuberkulin P.T.O.A. resp. P.A.T.O.
Neutuberkuline.					
a) aus Menschentuberkelbazillen.					
6. N.-Tbk. T.R.	Höchster Farbw. E. Merck	1 ccm = 8,50 Mk.		$^{1}/_{500}$ mg fester Substanz = 1 ccm Verdünn. 1:5000	1 ccm enthält die wirksamen Bestandteile von 10 mg Bakteriensubstanz (2 mg fester Substanz.)
7. dto. T O.	Höchster Farbw. E. Merck	1 ccm = 1,50 „		= 0,2 ccm Verdünn. 1:1000 steigend bis 20 mg fester Substanz	Zuerst wurden therapeutisch starke Reaktionen empfohlen, dann eine Reaktion vermeidende Methode angewandt.
8. Neutuberkulinbazillenemulsion	dto.	1 ccm = 1,25 „ 5 ccm = 5.— „		$^{1}/_{200}$ mg fester Substanz = 1 ccm Verdünn. 1:2000	= T.O. + T.R. Ein ccm enthält 5 mg zerriebener Tuberkelbazillen.
9. dto. T.B.E. von Spengler	Kalle u. Cie.	1 ccm = 16,— „		= 0,25 ccm Verdünn. 1:500 steigend bis 20—30 mg fester Substanz	dto.
10. Vakzin } T.B.V. von Spengler	Kalle u. Cie.	1 ccm = 16,— „		$^{1}/_{1000000000}$—$^{1}/_{100000000}$ mg	Herstellung unbekannt.
b) aus Rindertuberkelbazillen.					
9 a. Perls.-Neu-tubk.-bazill.-emuls. } P.E. von Spengler	Kalle u. Cie.	1 ccm = 16,— Mk.			wie 8 und 9.
10 a. Perls.-Vakz. } P.V.	dto.	1 ccm = 16,— Mk.		$^{1}/_{1000000000}$ – $^{1}/_{100000000}$ mg	Herstellung unbekannt.
Weitere Tuberkuline aus Menschen- und Rindertuberkelbazillen.					
11. Tuberkulin Denys					filtrierte Bouillon analog 3 u. 4.
12. Tuberkulin Béraneck		1 ccm jeder Konzentration 0,25—0,30 Mk.			filtrierte Bouillon plus Bakterienextrakt.
13. Tuberkulol A. Lösung und Trockenpräp. Lösung V—I	Merk, Darmstadt		0,2 mg	$^{1}/_{200}$ mg – 5 gr.	wiederholte Extraktionen der Bakterien bei steigender Temperatur (nur genuin menschliche Stämme).
Lösung V = 0,0001 dosis letalis im ccm Lösung IV = 0,001 dosis letalis im ccm Lösung III = 0,01 dosis letalis im ccm usf.					
Tuberkulol A enthält Tuberkulol B Extrakte aus den Bazillen. + Tuberkulol C Kulturflüssigkeit.					
14. Tuberkulol D. = Bovotuberkulol sonst analog Tuberkul. A.					
Bovotuberkulol D enthält Bovotuberkulol E Extrakte aus Rinderbazillen. + Bovotuberkulol F Kulturflüssigkeit.					
15. Tuberkulozid.	F. G. Klebs u. Cie., Berlin-Wilmersdorf, Lipaerstr. 8.	1% 10 ccm = 4.— Mk.			mit Alkohol und Wismuth behandeltes Tuberkulin.
16. Antiphthisin					gereinigtes Tuberkulozidin.
17. Tuberkuloproteïn etc.		2% 30 ccm = 6.— „			Glyzerinextrakt abgetöteter Tuberkelbazillen.
Tuberkulozidin-Selenin, Terkulo-Sozin.					



meist das Wiederaufflammen der Konjunktivalreaktion der Herd- und Allgemeinreaktion vorausgeht und weiter nur in seltenen Fällen nach dem Aufflammen der Reaktion die Herd- und Allgemeinreaktion ausbleibt — so ist das Wiederaufflammen der Konjunktivalreaktion ein Zeichen dafür, dass man bei der therapeutischen Injektion mindestens bis an die Grenze des Erlaubten gegangen ist, ja diese in der grossen Mehrzahl der Fälle schon überschritten habe.

Man hat so in einer vorher angestellten Konjunktivalreaktion einen Dosierungsmesser für die anzuwendenden Dosen, ein Sicherheitsventil, das bisher vollkommen fehlte, das uns zeigt, wenn von der Injektionsstelle Tuberkulin bis zur Konjunktiva gelangt. Die Tuberkulintherapie soll aber so eingerichtet werden, dass das Tuberkulin nicht bis nahe an den Herd gelangt, da hierdurch der erhoffte Erfolg der Behandlung in das Gegenteil umschlagen kann. Eine beabsichtigte Tuberkulinkur kontraindiziert daher keine Konjunktivalreaktion, welche im Gegenteil als Kontrolle der Therapie in höchstem Masse indiziert ist.

Wir müssen hier eine Reihe von Beobachtungen besprechen, die sich vereinzelt in der Literatur finden und im inneren Zusammenhange mit dem Wiederaufflammen von Konjunktivalreaktionen nach Tuberkulininjektion stehen. Es handelt sich um Fälle, wo eine Konjunktivalreaktion schon abgelaufen ist und nach einer Reihe von Tagen plötzlich wieder — oft in verstärktem Masse — aufflammt. Ich finde augenblicklich gerade die Fälle von Adam (Med. Klinik 1908), Seligmann (Zeitschr. f. Augenh., Bd. 20, Heft 2) und Schrumpf (Münch. med. Woch. 1908).

Eine schon abgelaufene Konjunktivalreaktion kann nicht ohne äussere Einwirkung von neuem wieder aufflammen. Seligmann sieht — auf meinen Beobachtungen fussend — den Grund des Aufflammens in einem Schub von Bakteriolysinen, der im Auge liegen gebliebene Splitter zur Lyse bringt. Diese Annahme ist wenig wahrscheinlich, weil aus unsere Versuchen ja hervorgeht, dass jederzeit Bakteriolysine in reichlicher Menge vorhanden sind. Adam will die Schuld gerade darum in der Konjunktivalreaktion sehen, weil zwischen dem Wiederauftreten der zweiten Reaktion ein Zeitraum völliger Gesundheit liegt, während Teichmann (Med. Klinik 1908), gerade darauf hinweist, dass man zum Nachweis eines Kausalkonnexes gerade sonst auf die Kontinuität der Erscheinungen Wert zu legen pflegt.

Aber wie sind denn diese Nachreaktionen zu erklären? Unter unseren 4000 Fällen haben wir keine gesehen, sie können also nicht gerade häufig sein; aber aus den Angaben in der Literatur scheint

hervorzugehen, dass sie mit den Wiederaufflammungsreaktionen die grösste Ähnlichkeit besitzen. Und wie kommt eine Wiederaufflammungsreaktion zustande? Dadurch, dass nach Ablauf der Reaktion von neuem Tuberkulin in die Konjunktiva gelangt, und zwar entweder direkt durch lokale Einträufelung, oder indirekt nach subkutaner Injektion zu grosser Mengen Tuberkulin (s, o.), oder ohne unser Zutun durch ein Hineingelangen grösserer Tuberkulinmengen vom Herd in den Kreislauf.

Um letzteren Vorgang scheint es sich bei diesen Nachreaktionen zu handeln; darauf weist auch die Tatsache hin, dass meist die Nachreaktion mit einer Verschlimmerung des Allgemeinbefindens einherging (z. B. bei Schrumpf, ebenso bei Seligmann mit einer Hämoptoe), den direkten Beweis würde die Beobachtung des opsonischen Index erbringen.

Es kann so mit Sicherheit ausgesprochen werden, dass die Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit der Erkrankung, aber nicht mit der Konjunktivalreaktion im Zusammenhange steht. Auch das Wiederaufflammen der Reaktion ist die Folge von Prozessen am Krankheitsherde und steht nur indirekt mit der Anstellung der Konjunktivalreaktion im Zusammenhange. Das Vorkommnis, ist wie gesagt, anscheinend abnorm selten und es ist auch nicht gleich jede Wiederaufflammungsreaktion von Schädigungen begleitet.

Wenn wir solch' eine Schädigung nicht absolut vermeiden können, so wird dies mancher anführen, um überhaupt die Anstellung einer Konjunktivalreaktion abzulehnen. Wir müssen aber die Seltenheit eines solchen Vorkommnisses in Betracht ziehen und es mit den Ergebnissen bei subkutanen Injektionen in Vergleich setzen und weiter in Betracht ziehen, dass ein solcher Tuberkulinschub vom Herde aus, welcher eine Reïnstillationsreaktion an der Konjunktiva auslöst, im allgemeinen nur vorkommt, wenn der Fall sowieso quoad vitam ungünstig liegt (wie z. B. bei Schrumpf, der die baldige Sektion ankündigt).

Sollten wider Erwarten solche Fälle sich häufiger ereignen, würde man bei manifester Tuberkulose (Bazillenbefund!) die Anstellung der Konjunktivalreaktion künftig unterlassen.

Die Verwendung der Lokalreaktionen zur Tuberkulintherapie.

Anhangsweise ist hier zu erwähnen, dass die neuentdeckten Lokalreaktionen auch zu Heilzwecken angestellt werden können. Nagelschmidt (Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 40) hat die Kutanreaktion bei lokalen Hauttuberkulosen zu Heilzwecken benutzt und ver-

gleicht die Ergebnisse dieser Methode mit der Finsenbehandlung, vor der sie allgemeine Anwendbarkeit und Billigkeit voraus hat. Es entsteht an der Applikationsstelle eine **starke** Reaktion, die zur Ulzeration führen kann und dann oft unter glatter Narbenbildung ausheilt. Ebenso hat Bandler (Verein D. Ä. in Prag, Münchener med. Wochenschr. 1907, Nr. 52) zehn Tropfen Tuberkulin lokal bei Lupus ohne üble Nebenwirkungen verwandt. Es trat eine lokale Schwellung auf, zum Teil ulzerierten die Lupusknötchen und heilten mit glatter Narbe aus.

Auf die Möglichkeit der Verwendung der lokalen Tuberkulineinträufelung zu therapeutischen Zwecken bei Augentuberkulose, sowie bei Hautkrankheiten ist in den betreffenden Abschnitten hingewiesen.

Mit diesen Anwendungen ist aber die therapeutische Verwendbarkeit der Lokalreaktionen noch nicht erschöpft. Als mir im Anfang (Mai 1907) Bedenken entgegengehalten wurden, ob man die Reaktionen wiederholen dürfe, gab ich der Überzeugung Ausdruck, dass die wiederholte Anstellung von kutanen Reaktionen die mildeste Form der Tuberkulin-Therapie darstelle, und dass, wenn der Tuberkulin-Therapie überhaupt nur eine Spur von Berechtigung zukomme, die wiederholte Anstellung der kutanen Reaktion dem Patienten keinen Schaden bringen, sondern **eventuell** einen therapeutischen Erfolg herbeiführen könne.

Die von uns wiederholt angestellten Reaktionen am gleichen Kranken veranlassten Münzer, systematisch Heilversuche mit wiederholter Kutanimpfung an einem Kranken anzustellen; ausgehend von der Ansicht, dass man auf diese Weise die Produktion von Antistoffen anregen könnte. Wenn nach unseren Anschauungen auch die Produktion von Antistoffen im Sinne von Antitoxinen aussichtslos ist, so ist doch die Produktion von Bakteriolysinen durchaus möglich; und es ist ein guter Gedanke, die Produktion dieser Bakteriolysine in ein vom Herd fernliegendes, absolut unbeteiligtes Gewebe zu verlegen.

Nun ist inzwischen noch die von uns gemachte Beobachtung hinzugekommen. dass man durch Tuberkulinbehandlung fern vom Herde Rezeptoren erzeugen kann, welche die Tuberkulinwirkung im Krankheitsherde und an lebenswichtigen Zentren verhindert. Diese Beobachtung musste ihren Niederschlag in der Therapie finden und so erzeugte ich dann speziell in der Haut und im Hautbindegewebe durch Einreibung 50% Tuberkulinsalbe oder durch intrakutane Injektion minimaler (Tuberkulinlösung 1 : 1000000) aber sich steigernder Tuberkulindosen Tuberkulinreaktionen, die ohne Allgemeinreaktion und ohne Erscheinungen am Krankheitsherde verlaufen.

Die Methode befolgt alle prinzipiellen Grundsätze der Sahli-schen Methode, da mich meine Versuche zu den gleichen Schlussfolgerungen in bezug auf Grenzen und Indikationen der Tuberkulintherapie geführt haben, wie Sahli seine ausgedehnten klinischen Erfahrungen. Die Methodik hat vor der Sahlischen noch den Vorzug, dass man den Ablauf der Reaktionen allein im Hautbindegewebe erzwingt, dass man jede Tuberkulinresorption vermeidet und das Hautbindegewebe zur Produktion der Reaktionsstoffe anregt. So ergibt sich die Möglichkeit, diese Form der Tuberkulintherapie auch bei Schwerkranken und bei Fiebernden anzuwenden.

Ich habe die Methode bei einer Reihe von Fällen mit anscheinend günstigem Erfolge angewandt, will jedoch erst über die Ergebnisse endgültig berichten, wenn grössere Versuchsreihen vorliegen und eine längere Beobachtungsdauer inzwischen verstrichen ist.

Die Gesetze der Tuberkuloseimmunität in ihrer Übertragung auf die Klinik der Tuberkulose.

Der Kliniker, welcher den theoretischen Deduktionen gefolgt ist, wird sich sofort die Frage vorlegen, erklären diese Feststellungen denn nun auch das, was wir täglich bei der Beobachtung tuberkulöser Patienten vor uns sehen. Und mancher wird sich erst dann veranlasst sehen, nachträglich sich mit dem Theoretischen zu beschäftigen, wenn diese Vorfrage befriedigend geordnet ist.

Die tuberkulöse Infektion ist auf den Körper des Infizierten so lange ohne jeden Einfluss, bis die Lysinbildung eingetreten ist. Bis zu diesem Zeitpunkt sind die Tuberkelbazillen nichts anderes wie Fremdkörper, die bei ihrer Kleinheit keinerlei Einfluss ausüben, da eine von ihnen ausgehende Giftwirkung ausgeschlossen ist. Eine klinische Diagnose dieses allerfrühesten Initialstadiums ist absolut ausgeschlossen, da in diesem Stadium — eben infolge des Fehlens der Lysine — jede Reaktion auf subkutane Tuberkulininjektion, ebenso auf Anstellung der Kutan- und Konjunktivalreaktion ausbleibt.

Wie wollen wir aber beweisen, dass solch ein Zustand bei jeder Tuberkuloseinfektion vorhanden, ja überhaupt nur denkbar sei? Wir haben an verschiedenen Stellen des Werkes, besonders in dem Abschnitt, der die Verwendung der Reaktionen in der Dermatologie behandelt, darauf hingewiesen, dass selbst bei ausgebildeten Herden eine Konjunktival-, ja sogar die Kutanreaktion ausbleiben kann, wenn wir von dem Herd annehmen können, dass er für die Resorption der Tuberkelbazillenstoffwechselprodukte so ungünstige Verhältnisse bietet, dass die zum Zustandekommen der Reaktion erforderliche Um-

stimmung des Körpers (d. i. nach unserer Auffassung die Lysinproduktion) ausgeblieben ist.

Anzuführen ist hier ferner, dass nach Ehrlich eine Tuberkulinprüfung (zur staatlichen Tuberkulinprüfung) nur an Meerschweinchen ausgeführt werden darf, welche Gewichtsverlust aufweisen; nur bei Tieren, bei welchen der Gewichtsverlust anzeigt, dass bei ihrer Tuberkuloseinfektion Giftwirkungen (infolge der vorhandenen Lysine) manifest geworden sind, kann das durch Einspritzung zugeführte Tuberkulin die totbringende Giftwirkung entfalten, die zur Titerstellung des Tuberkulinwertes verwendet werden kann.

Sehr wichtig sind in dieser Richtung unsere Versuche, Meerschweinchen mit Tuberkulose zu infizieren, dadurch, dass sie sich eine Zeitlang in Wohnungen von Phthisikern oder in Krankensälen der Phthisikerabteilungen aufhalten. Diese Infektion — der natürlichste aber auch der mildeste Infektionsmodus — braucht 9 bis 12 Monate, bis das Tier dieser Infektion erliegt. Und wie meine Wägungen beweisen, nimmt das Tier unter Umständen in den ersten 7 Monaten oft bis zum dreifachen seines ursprünglichen Gewichts zu. Der naheliegende Einwand aber, dass eben erst nach 7 Monaten die Infektion erfolgt ist, ist hinfällig, weil

1. Tiere auch nach Injektion mit sicher tuberkulösem Material erst noch an Gewicht zunehmen, sogar u. U. mehrere Wochen hindurch, wenn die Dosis nicht zu brutal war;
2. weil der Verlauf der gleiche ist, wenn die Tiere schon nach 2—4 Wochen von der Infektionsquelle entfernt werden. Hieraus ist zu schliessen, dass die Infektion schon in den ersten Tagen erfolgt;
3. weil bei völligem klinischen Gesundsein (nach 5—6 Monaten) obduzierte Tiere schon in Schwellungen der tiefen Halslymphdrüsen die ersten Veränderungen erkennen lassen.

Hiernach dürfte es wohl berechtigt sein, davon zu sprechen, dass die tuberkulöse Infektion an sich zuerst sich durch keinerlei klinische Symptome kenntlich macht. Da auch Tuberkulin versagt, gibt es keine Möglichkeit, diese Erststadien zu diagnostizieren.

Aber eine Frühdiagnose aktiver Tuberkulose ist doch mit Hilfe der Konjunktivalmethode möglich. Es zeigt nicht nur die Empirie, dass die Konjunktivalreaktion vor dem Erscheinen klinischer Symptome positiv ausfällt. Dass die physikalischen Untersuchungsmethoden erst relativ späte Stadien enthüllen, braucht hier nicht weiter ausgeführt werden. Auch die ersten klinischen Früherscheinungen: Schweisse, Gewichtsverlust. Albuminurie, Albumosurie sind schon toxische Symptome, die nicht nur das Vorhandensein von Lysinen, sondern was zur Beurteilung des frühdiagnostischen Wertes dieser Symptome noch wichtiger ist, die

Resorption von ziemlich grossen Tuberkulinmengen aus dem Herd anzeigen.

Ob dabei ausser Tuberkulin auch lebende Tuberkelbazillen in den Kreislauf übergehen, ist noch nicht sicher und bedarf noch weiterer Untersuchungen. Die Versuche von Marmorek u. a.[1]) beweisen diesen Übergang von Tuberkelbazillen in den Kreislauf für die späteren Stadien der Tuberkulose. Sollte dies auch bei den Initialstadien der Fall sein, so würden die Nachtschweisse noch mehr an die Krise bei der Pneumonie erinnern, oder richtiger an die Pseudokrise, da die Lysine aus den an anderer Stelle angeführten Gründen die im ursprünglichen Krankheitsherd sitzenden Bazillen nicht zu erreichen vermögen. Die Aufgabe, welche die Lysine erfüllen, ist, in der Mehrzahl der Fälle die Entstehung sekundärer Krankheitsherde zu verhindern.

Die durch die Lysine freiwerdenden Giftstoffe der Tuberkelbazillenleiber bewirken ausser Schweissen noch die Temperaturerhöhungen und Temperaturabfälle, welche in so charakteristischer Weise das Krankheitsbild der Tuberkulose beherrschen. Das Hineingelangen von Tuberkelbazillenprodukten in die Zirkulation scheint schubweise zu erfolgen, im Anschluss an eine verstärkte Blutwelle, die den Herd durchflutet; wenigstens ist man zu dieser Annahme gezwungen, wenn man einerseits die Periodizität der Fieberkurve in Betracht zieht und andererseits den Einfluss von Ruhe und Bewegung berücksichtigt und sieht, wie ein neuer Schub von Tuberkulin im Anschluss an körperliche Bewegung (an ein Aufstehen, sogar an ein Bad etc.) erfolgt. Darum ist es eine Grundregel jeder Phthisiotherapie (die unerklärlicherweise noch vielfach unbeachtet bleibt) keinen Tuberkulösen, der die geringsten Unregelmässigkeiten der Temperaturkurve zeigt, aufstehen zu lassen, falls er auch nur die geringsten Chancen auf Entfieberung bietet; ein solcher soll nicht einmal das Klosett aufsuchen. Man wird auf diese Weise nicht alle Phthisiker heilen, aber man nimmt bei anderem Vorgehen manchem Heilungsfähigen die letzten Chancen. Es sei dieser Punkt gerade darum mit Nachdruck hervorgehoben, weil auch hier Theorie und Praxis einstimmig zu dem gleichen Ergebnis führen.

Die Opsoninkurve und offenbar auch die Temperaturkurve folgt dem Gesetz, das nach meiner Anschauung für Bakterienleibergifte Allgemeingültigkeit hat, dass kleine Endotoxinmengen die Temperatur erhöhen, grosse sie herabsetzen. Die Wirksamkeit dieses Gesetzes

---

1) Literatur über Tuberkelbazillensepsis s. b. Lüdke, Münch. med. Woch. 1908, Nr. 15.

sehen wir in der bekannten Kurve des Febris hectica vor uns, bei welcher kein therapeutisches Eingreifen eine Änderung bewirkt, wenn es nicht gelingt, die Resorption von Giftstoffen aus dem Herd zu sistieren. Erst sub finem vitae, wenn die Empfindlichkeit gegen Tuberkulin aufgehört hat — ob infolge Tuberkulinübersättigung (Sahli) lasse ich dahingestellt — ist das Fieber nicht mehr der unfehlbare Indikator für die Kurve der Tuberkulinresorption.

Das vielgestaltige Krankheitsbild der Lungentuberkulose lässt sich in 3 Grundformen auflösen, welche durch verschiedenste Übergänge und Kombinationen zusammen die Polymorphie der Tuberkulose bedingen. Es sind diese 3 Formen:

1. Die indurative Tuberkulose (die häufigste Form der Lungentuberkulose).
2. Die tuberkulöse Pneumonie, d. i. die exsudative Form der Lungentuberkulose.
3. Die Miliartuberkulose.

Wenn wir uns jetzt an die Typen der Kutanreaktion erinnern, an die Formen, in denen Bindegewebsbildung oder Exsudation überwiegt, so sehen wir in den Reaktionen und ihrer prognostischen Bedeutung in grossen Zügen die indurative und exsudative Form der Lungentuberkulose, die prognostisch relativ günstige und die ungünstige vor uns. Wenn im Krankheitsherd ebenso wie auf der Haut auf die Einwirkung von Tuberkulin sich bindegewebige Prozesse entwickeln, wird die Krankheit überhaupt nicht oder nur langsam fortschreiten (indurative Form); exsudative Prozesse werden umgekehrt dem Fortschreiten der Krankheit den Boden bereiten (exsudative, pneumonische Form der Lungentuberkulose).

Wie weit diese Differenzierung geht, möge an dem Beispiel eines besonders interessanten Falles gezeigt werden (Jaskolski, Stat. XVII, 1907/08). Der betreffende Patient hatte sehr starke kutane Normalreaktion aufgewiesen. Im Anschluss an eine Hämoptoë kam es unter starkem, dauernd remittierendem Fieber zu einer Dissemination des Prozesses über den ganzen Ober- und Mittellappen, also infolge einer Einwirkung, die nicht im Wesen seines Prozesses lag, sondern eher einem Unglücksfall vergleichbar war. Jetzt war die klinische Prognose des Falles absolut infaust; aber es gelang den indurativen Kräften des Körpers, deren Vorhandensein die Form der Kutanreaktion ergeben hatte, selbst diesen galoppierenden Prozess allmählich wieder in die indurative Form überzuführen.

Die dritte Form, die Miliartuberkulose, bedarf einer besonderen Besprechung: bei ihr liegen die Verhältnisse nicht in gleicher

Klarheit vor uns. Es gibt, wie aus anderen Stellen dieses Werkes hervorgeht, Fälle mit positiver Kutanreaktion und Fälle mit fehlender resp. Schnellreaktion. Es scheint dies ein Rätsel zu sein. Es gibt aber auch, was bisher von keinem Autor beachtet wurde, zwei in ihrer klinischen Bedeutung differente Formen der Miliartuberkulose.

Die eine Form ist ebenfalls eine gewaltsame, in ihrem Eintreten als ein Unglücksfall aufzufassen: die Weigertsche Form, bei der sich ein tuberkulöser Herd gerade in eine anliegende Vene eröffnet und der Körper und seine Schutzkräfte dieser Überschwemmung mit lebenden Tuberkelbazillen gegenüber versagen muss, selbst wenn, wie die Kutanreaktion ergibt, eine normale Reaktionsfähigkeit vorhanden gewesen ist. Die zweite Form der Miliartuberkulose ist die, bei welcher ohne äussere Einwirkung die miliare Form der Tuberkuloseverbreitung zustande kommt. Der Schub geht hier nicht wie bei der ersten Form über den ganzen Körper, sondern meist nur über ein Organ. Es wäre bei künftigen Sektionen darauf zu achten, ob es möglich ist, auch pathologisch-anatomisch die Gründe für die verschiedene Reaktionsfähigkeit des Körpers auf Tuberkulin bei Miliartuberkulose zu differenzieren.

Die Bedeutung der Bakteriolysine für den Kampf des Körpers mit dem Tuberkelbazillus.

Wir hatten so an die Spitze unserer gesamten Betrachtungen über Tuberkulinreaktion und Tuberkuloseimmunität die Lysine gestellt, welche aus Tuberkelbazillensplittern giftig wirkende Stoffe in Freiheit setzen und haben — der Wichtigkeit dieses grundlegenden Befundes wegen — eine grosse Reihe von Beweismomenten angeführt. Wir haben nun noch eine hiermit im Zusammenhang stehende Frage einer Betrachtung zu unterziehen.

Welche Bedeutung haben die Bakteriolysine, die wir bisher nur als Giftproduzenten kennen, in den Kampf des Organismus gegen den Tuberkelbazillus?

Unter der Wirkung der Bakteriolysine werden endotoxische Gifte aus den Tuberkelbazillen in Freiheit gesetzt. Das Freiwerden von Endotoxinen in verschiedener Menge erklärt uns den Temperaturanstieg, wie auch den Temperaturabfall, die Nachtschweisse etc., entsprechend der alten Beobachtung, dass kleine Endotoxinmengen Temperaturanstieg (und Leukozytose), grosse dagegen Temperaturabfall (und meist negative Leukozytose) bedingen.

Wenn wir das Vorhandensein von Bakteriolysinen als bewiesen ansehen, wird man fragen, weshalb beenden die Bakteriolysine nicht den Kampf mit dem Tuberkelbazillus durch Bakteriolyse

welche Rolle bleibt dann denn noch der Überempfindlichkeit. Wir haben vor kurzem auseinandergesetzt, dass auch bei Infektionen, bei denen die bakteriolytische Form der Immunität als erwiesen zu betrachten ist (wie bei Typhus und Cholera), die Überempfindlichkeit eine grosse, ja eine entscheidende Rolle am Ausgang der Infektion doch spielt; wenn auch nicht zu leugnen ist, dass der auf Überempfindlichkeit beruhende Schutz eine zweischneidige Waffe ist, die, wie jede auf Überempfindlichkeit beruhende Schutzaktion, dem eigenen Körper gefährlich werden kann. (cf. A. Wolff-Eisner. Berl. klin. Woch. 1907. Nr. 38.)

Bei dem Tuberkelbazillus liegen nun noch ganz spezielle Verhältnisse vor, welche die Bedeutung der Überempfindlichkeitsreaktion zeigen. Der Tuberkel ist, wie wir wissen, gefässlos und können die im Blutserum enthaltenen Bakteriolysine nur sehr schwer an das Zentrum des Tuberkels herankommen. Wenn dann erst Verkäsungen einsetzen, wird die Wirkung der bakteriolytischen Stoffe noch weiter vermindert, da nur die Teile der Bazillen, welche schubweise in die Zirkulation gelangen, bakteriolysiert werden können, während die in dem Zentrum der Verkäsung sitzenden Tuberkelbazillen der Auflösung völlig unerreichbar bleiben und immer neue Bakterien zu erzeugen vermögen, aus denen, wenn sie an den Rand des Tuberkels geraten, schubweise Giftstoffe in Freiheit gesetzt werden, welche das „hektisch" genannte klinische Krankheitsbild hervorrufen.

Dazu kommt, wie wir schon wiederholt erwähnt haben, dass der Tuberkelbazillus infolge seiner Konstitution der Lyse überhaupt grosse Schwierigkeiten bereitet.

Die Bakteriolysine — so bedeutsam ihre Rolle auch im Kampfe des Körpers gegen den Tuberkelbazillus ist — können allein den Kampf gegen den Tuberkelbazillus nicht sogleich zu Ende führen. (Man unterschätze darum ihre Bedeutung nicht, sie dienen vor allem dazu, eine Propagation der Tuberkulose zu verhindern (s. nächsten Abschnitt).

Hier tritt nun die Überempfindlichkeitsreaktion unterstützend in den Kampf ein, indem die durch sie bedingte Entzündung eine Konzentration der Schutzkräfte des Körpers vornimmt.

Besonders die Form der Überempfindlichkeitsreaktion, welche die Möglichkeit schafft, durch Herstellung eines Bindegewebswalls auch die Infektion, welche durch bakteriolytische Kräfte nicht vernichtet werden kann, abzukapseln, zu lokalisieren und so zur Heilung zu bringen, ist als eine zur Heilung führende anzusehen. Diese Feststellung gibt zugleich die theoretische Basis für die prognostische Bedeutung dieser Überempfindlichkeitsreaktion ab (s. d.).

Tuberkulinempfindlichkeit und Unempfindlichkeit in ihrer klinischen Bedeutung.

In der ersten Auflage dieses Werkes habe ich den Satz ausgesprochen, dass mangelnde Tuberkulinempfindlichkeit bei Tuberkulösen ein Signum pessimi ossimis sei; es beruhte dieser Satz auf der Feststellung, dass mangelnde Konjunktivalreaktionen und Kutanreaktionen selbst in Fällen, die nach dem klinischen Befunde nicht für sehr progress angesehen wurden, sehr bald vom Exitus gefolgt waren.

Diese Beobachtung ist durch alle weiteren Ergebnisse bestätigt worden. Den Satz, dass mangelnde Empfindlichkeit auf Tuberkulin bei **aktiv** Tuberkulösen absolut infaust ist, halte ich uneingeschränkt aufrecht.

Wie ist dies denn möglich, wird mancher einwenden, wo ich doch selbst neue Beweise beigebracht habe, dass es einen Zustand gibt, bei dem subkutane Tuberkulininjektion keine Reaktion bewirkt und trotzdem die Prognose durchaus keine ungünstige ist?

Diese Form der Unempfindlichkeit ist eine *individuelle Pseudounempfindlichkeit*; entsprechend dem im theoretischen Teil geschilderten Mechanismus wird verhindert, dass das eingeführte Tuberkulin an den tuberkulösen Herd und an die Zentren gelangt; eine echte Tuberkulinunempfindlichkeit ist aber nur da vorhanden, wo auch im *Herd* die Reaktion auf Tuberkulin erloschen ist.

So habe ich bei jeder Gelegenheit ausgesprochen, dass der günstige Verlauf einer tuberkulösen Erkrankung an die Reaktionsfähigkeit und an die Überempfindlichkeit an sich geknüpft ist. Schon im Jahre 1907 (September) habe ich die klinische Bedeutung der Überempfindlichkeit folgendermassen dargestellt (Berl. klin. Woch. 1907, Nr. 38):

„Es werden also beim (bakteriolytisch) immunen Tier die Bakterien so schnell vernichtet, dass die Nähe der tödlichen Dosis meist nicht erreicht wird. Es bedeutet für das Tier nichts, dass es nicht gleichzeitig giftfest geworden ist, denn das immune Tier kommt in den meisten Fällen nicht in die Lage, eine grössere Menge von Bakterienleibern verdauen zu müssen. Die in praxi hereingelangenden, mehr vereinzelten Keime werden durch die gesteigerten bakteriolytischen Kräfte so schnell vernichtet — wenigstens in der Mehrzahl der Fälle — dass eine tödliche Endotoxindosis nicht erreicht wird."

„Diese Beschleunigung ist so wesentlich, dass ihr gegenüber auch die Überempfindlichkeit gegenüber den Endotoxinen nicht wesentlich in Betracht kommt. Die Überempfindlichkeit ist eigentlich die

paradoxeste Erscheinung in der Immunitätslehre; statt der erwarteten Immunität tritt nach Injektion von Eiweisssubstanzen Hypersensibilität auf. Und doch ist der Überempfindlichkeit nicht absolut die Teleologie abzusprechen. Denn von relativ seltenen Fällen abgesehen, gelangen nur im Wege des Experiments grössere Mengen körperfremder Eiweissubstanzen in den Kreislauf; am häufigsten stellten Bakterien körperfremdes Eiweiss vor, und die Überempfindlichkeit des Organismus gegenüber der betreffenden Eiweissubstanz scheint gerade zu bewirken, dass die bakteriolytischen Kräfte des Körpers sehr schnell gegen die eingedrungenen Bakterien konzentriert werden. Diese Hypothese macht es verständlich, wie es kommt, dass die höheren Organismen sich im Kampfe ums Dasein haben behaupten können — trotz der scheinbar so schädlichen Überempfindlichkeit.“ Und weiter:

„Der Tuberkulöse zeigt sich gegen Tuberkulin überempfindlich, so lange, als der Körper noch den Kampf gegen die Tuberkelbazillen aufzunehmen vermag.“ Und weiter,

„dass die Prognose einer tuberkulösen Erkrankung ungünstig wird, sowie die Überempfindlichkeit aufgehört hat.“

Die günstigen Effekte der Tuberkulinüberempfindlichkeit sind bei der Tuberkulose die gleichen wie bei anderen bakteriellen Erkrankungen und bestehen in der Verhinderung der Entwickelung sekundärer tuberkulöser Krankheitsherde. Die in der Überempfindlichkeit für den Kranken liegenden Gefahren können allerdings bei der Tuberkulose nicht übersehen werden. Das Wort Teleologie ist in der Pathologie eben stets cum grano salis zu verstehen.

Doch ich habe nicht nur immer und immer wieder auf die Bedeutung der Reaktionsfähigkeit und Überempfindlichkeit für den Verlauf der tuberkulösen Erkrankung hingewiesen, sondern auch am Beispiel des Meerschweinchens und Negers gezeigt, dass im Falle einer Infektion mit Tuberkelbazillen sich das Individuum in günstigen Verhältnissen befindet, welches Träger einer latenten Tuberkulose ist (1. Aufl., S. 139), während umgekehrt das Individuum, das infolge Mangel an Infektionsgelegenheit tuberkulosefrei ist, oft rapid an Tuberkulose zugrunde geht, sowie es einer Infektion ausgesetzt wird.

Diese Auffassung der Überempfindlichkeit trennt mich gerade prinzipiell von Löwenstein und Rappaport, welche in der Überempfindlichkeit nur etwas Ungünstiges für den Patienten sehen, dem man entgegentreten muss (cf. 1. Aufl., S. 129). Hamburger hat in der Wien. klin. Woch. 1908, S. 1044, unseren Anschauungen beigepflichtet — allerdings ohne sie zu erwähnen. Er führt an, dass

die Skrofulose — die mildeste Form der Tuberkulose — häufig im späteren Leben zur klinischen Tuberkulosefreiheit führe und dass im Falle einer Infektion von aussen oftmals das bis dahin gesunde Kind stirbt, während das an inaktiver Tuberkulose Leidende durchkommt[1]).

Wie man sieht, sind seine Anschauungen mit unseren Ausführungen geradezu kongruent.

Übertrieben dagegen und nicht den tatsächlichen Verhältnissen entsprechend erscheint es uns, wenn er die Tuberkulose als eine „Kinderkrankheit bezeichnet, die jeder durchmachen muss".

Die neueste Veröffentlichung von Römer steht ganz auf demselben Standpunkt, den wir in Fragen der Tuberkuloseimmunität und der Bedeutung der Überempfindlichkeit eingenommen haben. Römer ist unabhängig von uns auf Grund von Tierexperimenten zu diesen Anschauungen gekommen und hat sie schon August 1907 in der Sociedad medica argentina zu Buenos Ayres mitgeteilt.

Seine Ausführungen lassen sich folgendermassen kurz zusammenfassen: „Das Eigenartige des Mechanismus dieser Immunität besteht jedenfalls darin, dass die Überempfindlichkeit bei kleinen Dosen von infizierendem Virus sich als nützlich erweist, da die sofortige lebhafte Reaktion des Körpers das Virus vernichtet. Teleologisch betrachtet ist also gelegentlich diese Überempfindlichkeit zweckmässig, denn sie ist ja dann, wenn diese Vorstellung richtig ist, die Ursache der Immunität. Umgekehrt aber können bei einer grossen Masse infizierenden Virus gerade durch die Überempfindlichkeit des Organismus sehr rasch schwere Krankheitserscheinungen. selbst der Tod herbeigeführt werden. Praktisch wird man wohl damit rechnen können, dass unter natürlichen Bedingungen, die in der Regel es nicht mit so massigen Infektionen zu tun haben, wie wir sie in künstlichen Versuchen verwirklichen, der zweckmässige Charakter des Überempfindlichkeitsphänomens entschieden im Vordergrund stehen wird". [Cf. hierzu unsere fast gleichen Ausführungen vom September 1907 auf S. 310 u. S. 311.]

Römer kommt ebenso wie wir, zu dem Schlusse, dass man trotzdem niemand absichtlich einer tuberkulösen Infektion aussetzen darf; dass man also, selbst wenn man die Richtigkeit dieser Voraussetzung für gesichert hält, die bazilläre Prophylaxe nicht vernachlässigen darf, weil die Dosierung der Infektion nicht in unsere Hand gegeben ist und weil man nicht weiss, wie eine Infektion bei

---

[1]) Schon die alten Ärzte haben derartige Beobachtungen mehrfach gemacht (cf. Abschnitt über therapeutische Verwendung der Lokalreaktionen in der Dermatologie), jedoch ist erst von Römer, mir und Hamburger der Kausalkonnex klargelegt.

einem infizierten Individuum verläuft; es hängt von vielen Umständen, u. a. auch von den sozialen Verhältnissen des betreffenden Individuums ab, ob die Infektion zur Immunität oder zur Phthise führt.

Aus diesen Gründen bin ich neuerdings (cf. Med. Reform 1908 Nr. 50) für eine noch gesteigerte Sputumprophylaxe eingetreten. Unsere Erfahrungen über Reïnfektionen mit Tuberkulose stehen in den ersten Anfängen, da diese Fragestellung erst durch die neuesten Arbeiten geschaffen worden ist. Aber so viel ist sicher: ein inaktiver tuberkulöser Herd kann jederzeit zu einem aktiven werden: als Ursachen für diese Umwandlung kennen wir bisher eine Reihe von Ursachen: Schwächung des Organismus durch andere Krankheiten, schlechte Ernährung, psychische Einflüsse, Gefängnishaft und manches andere.

So lichtbringend und erfreulich auch die Ergebnisse der Untersuchungen von Römer und mir und unseren Nacharbeitern sind, als sie zeigten, dass die gefürchtete Tuberkulose einen Immunitätszustand herbeiführen kann, der der Verbreitung der Tuberkulose einen Damm entgegenzusetzen vermag, so dürfen darüber nicht die erwähnten klinischen Erfahrungen unbeachtet bleiben, die zudem mit den Erfahrungen der Immunitätslehre sich durchaus im Einklang befinden.

Meissen sagt mit von Behring: „Der Ausbruch der Krankheit (Lungentuberkulose) ist nur der letzte Ton eines Liedes, das dem Erkrankten bereits an der Wiege, jedenfalls in einem früheren Lebensabschnitt gesungen wurde".

In seiner neuesten Arbeit (Münch. med. Wochenschr. 1908 Nr. 52) vertritt Hamburger eine ganz entgegengesetzte Anschauung, als in der von Römer zitierten (Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 29) über die Immunität bei Überempfindlichkeit. Er sagt: „Die tuberkulösen Infiltrationen grösserer Lungenbezirke, wie sie der so häufigen Phthise des Erwachsenen entspricht, entwickeln sich wohl nur auf einem schon lange „vorbereiteten" Organismus, der schon seit längerer Zeit tuberkuloseinfiziert ist" und „die Lungenphthise ist ein tuberkulöses Rezidiv."

Hamburger gibt an keiner Stelle an, dass diese Anschauungen sich mit seinen früheren Mitteilungen im stärksten Kontrast befinden; die Erklärung dieser Divergenz ist wohl in der von uns oben angedeuteten Richtung zu suchen.

Römer hat die Überempfindlichkeit bei Tuberkulose z. T. recht treffend mit einer Festung, die von geringer Besatzung sehr gut bewacht wird, verglichen. Ich möchte den Vergleich für den erworbenen Immunitätszustand weiterführen. Die Festung ist mit grossen Mengen von Munition und Sprengstoff versehen, der gegen den Feind verwendet werden soll. Mit dem Herd, der zur Verteidigung das Material liefert, hat der Körper aber zugleich Explosivstoffe in sich, welche sich unter Umständen nicht gegen den Feind richten, sondern bei einem zündenden Funken die Brustwehre der eigenen Festung niederreissen.

Historische Entwickelung der Lehre von der Überempfindlichkeit, speziell der Lokalreaktionen.

Die lokalen Tuberkulinreaktionen verdanken nicht dem Zufall ihre Entstehung, sondern haben eine längere Vorgeschichte. Ihre Entdeckung ist erst möglich geworden, seitdem die Aufmerksamkeit auf die klinische Bedeutung der Überempfindlichkeit gelenkt worden ist durch die weiter zu erwähnenden Arbeiten von Pirquet, Schick und Wolff-Eisner. Die Überempfindlichkeit bei Toxinen hat zuerst Behring entdeckt und ausführlich beschrieben. Wenn die Differenzierung zwischen Toxinen und Endotoxinen — die einst einen grossen Fortschritt bedeutete — durch neue Tatsachen anfängt, wieder zu verschwinden und nur noch didaktischen Wert zu haben, so muss dann Behring an die Spitze dieser ganzen Entwickelung gestellt werden und er hat darauf unbedingt einen grösseren Anspruch als Richet (Soc. de biol. 1902, p. 170, 1905, 21. I). Dieser hat einen merkwürdigen, den Quallen (Aktinien) zukommenden Stoff entdeckt, dessen Injektion nicht eine Immunität erzeugte, sondern eine Überempfindlichkeit zurückliess. Diesen Zustand bezeichnete der Autor als Anaphylaxie [1]).

Es blieb mehrere Jahre bei diesem vereinzelten Fall, dem sich nur der Arthussche Befund, dass wiederholte Pferdeseruminjektion zu einer Überempfindlichkeit führt, anschloss. Dann stellte ich auf Grund zahlreicher Versuche die Lehre von der Überempfindlichkeit auf eine breite Basis und veröffentlichte als „Grundgesetz der Immunität“, **dass die Injektion sämtlicher Eiweissstoffe** (mit Ausnahme der speziell charakterisierten Toxine) **einen Zustand der Überempfindlichkeit hervorruft.** Das Gesetzmässige sah ich darin, dass alle Eiweissarten sich prinzipiell in der Erzeugung der Überempfindlichkeit gleichartig verhalten, ob es sich um tierisches, pflanzliches oder

---

1) Ich habe wiederholt darauf hingewiesen, dass Richet nicht der Anspruch zukommt, als der Schöpfer der Überempfindlichkeitslehre angesehen zu werden. Weder hat er festgestellt, dass die Überempfindlichkeit die Reaktion ist, welche die Einverleibung körperfremder Eiweissubstanz beherrscht, noch hat er ihre Bedeutung für die Immunität gegen bakterielle Infektionen erkannt.

Zudem ist das so suggestiv wirkende Wort „Anaphylaxie“ durchaus nicht gut gewählt, das Wort Empfindlichkeit oder Überempfindlichkeit drückt den betreffenden Zustand viel besser aus.

„Wir müssen mit Bedauern feststellen“, sagt Römer (Brauers Beitr. Bd. XI. H. 2. S. 85), „dass selbst deutsche Autoren der Suggestion dieser leichtfertigen Behauptungen unterlegen sind, was sich nicht nur in der Übernahme des von Richet für „sein“ Phänomen gezeigten Wortes „Anaphylaxie“ zeigt, sondern auch darin kundgibt, dass sie vielfach Richet an erster Stelle bei der Schilderung der Geschichte der Überempfindlichkeitsstudien nennen“.

bakterielles Eiweiss handelt. Die Unterschiede der einzelnen Eiweissarten sind rein quantitativer Natur in dem Sinne, dass z. B. Serumeiweiss als relativ ungiftig anzusehen ist, während Spermaeiweiss einen ausserordentlich hohen Grad von Giftigkeit besitzt, und Organeiweiss an Giftigkeit in der Mitte steht. In analoger Weise differenzierte ich die Giftigkeit des Körpereiweisses der pathogenen Bakterien, im Gegensatz zu der relativ unbedeutenden Giftigkeit der Saprophyten (Zentr. f. Bakt. Bd. 37. Heft 3/4/5).

Die massiven Injektionen von Eiweissubstanzen beim Tiere waren einem klinischen Studium der bei der Eiweissinjektion eintretenden Erscheinungen nicht günstig; von allen sonstigen Schwierigkeiten abgesehen schon darum nicht, weil die Reaktion schnell eintreten und unter Umständen in wenigen Minuten den Tod herbeiführen.

Trotzdem bildet diese 1904 erschienene Arbeit, welche die Überempfindlichkeit als im allgemeinen gültiges Grundgesetz der Immunität proklamierte, die theoretische Grundlage auch der weiterhin erscheinenden klinischen Arbeiten über Überempfindlichkeit (cf. die gleichen Darstellungen von Kraus Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 28 und Römer, Brauers Beitr. Bd. 11).

---

1) Wie schon in Anmerkung 1 erwähnt, ist die von den meisten Autoren gegebene historische Darstellung eine falsche. Erst ganz neuerdings ist von autoritativer Seite (Kraus, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Römer l. c.) eine Darstellung erfolgt, die sich mit der von mir gegebenen in den Hauptpunkten deckt. Was das Sachliche betrifft, so hat Römer (l. c. S. 99) gegen meine Theorie nur das Bedenken einer zu weit gehenden „Simplifizierung und Schematisierung" bei einem immerhin noch so wenig erforschten Phänomen.

Römer hat Recht: meine Eiweiss- und Überempfindlichkeitslehre auf der Basis der Lysine ruhend, hat etwas sehr Einfaches und Schematisches an sich; es wird vielleicht auch einmal erforderlich werden, wenn weitere Tatsachen bekannt werden, die Lehre weiter auszubauen und zu komplizieren.

Zunächst handelte es sich jedoch darum, durch eine möglichst einfache Lehre die Forscher und Ärzte mit diesen neuen Gedankengängen vertraut zu machen. Dies gelingt jetzt — nach 5 Jahren — langsam und allmählich, weil die Lehre durch praktische Erfolge ihre Daseinsberechtigung erwiesen hat. Vor wenigen Tagen las ich, wie ein Autor die Lehre wegen ihrer zu grossen Kompliziertheit ablehnte — simplex sigillum veri, sagte er — so verschieden sind die Anschauungen.

Eine weitere Komplikation ist aber darum bisher nicht erforderlich gewesen, weil die Lehre bisher für eine Reihe bisher jeder Erklärung trotzender Vorgänge eine Erklärung (wofür dieses Werk manche Belege gibt) gegeben und dabei sich heuristisch bewährt hat — ähnlich wie die Seitenkettentheorie.

Römer fasst sein Urteil folgendermassen zusammen (l. c. S. 99). „Wolff-Eisner kommt jedenfalls das Verdienst zu, dass er die Lehre von der Überempfindlichkeit mit seiner Annahme, dass jedes körperfremde Eiweiss zur Überempfindlichkeit führt, auf eine breite allgemeine physiologische Basis gestellt hat".

Gleichzeitig befasste sich von Pirquet mit Überempfindlichkeitserscheinungen. 1902 sogar schon erschien eine Arbeit von ihm über Inkubation. Pirquet hat den Lokalerscheinungen und dem Menschen, Wolff-Eisner den klinisch schwereren Überempfindlichkeitserscheinungen beim Tiere seine Aufmerksamkeit zugewandt. Pirquet und mich trennen aber wichtige prinzipielle Punkte, welche die Deutung der Befunde betreffen.

Auf Grund dieser Untersuchungen wurden neue klinische Krankheitsformen, welche ätiologisch auf die Resorption körperfremder Eiweissubstanzen zu beziehen sind, aufgestellt:

1903, 1904 die Serumkrankheit von Pirquet und Schick[1]),
1905 das Heufieber[2]) und die Urtikaria[3]) von Wolff-Eisner,
1907 die Revakzination v. Pirquet[4]).

Bei der Serumkrankheit handelt es sich um eine gewissermassen natürliche-experimentelle Krankheit, welche im Anschluss an die Einverleibung des vom Pferde stammenden Diphtherieheilserums eintritt. Die klinischen Erscheinungen, die bei Wiederholung einer solchen Injektion auftreten, weisen sehr interessante, einer bestimmten Regel folgende Veränderungen der Reaktionsschnelle und Intensität auf. Das Heufieber dagegen ist eine spontan auftretende Krankheit, welche nicht durch experimentelle Massnahmen veranlasst wird, und ist darum als solche das Prototyp einer bis dahin unbekannten klinischen Krankheitsform: der Überempfindlichkeit des Organismus gegenüber der Einverleibung resp. Resorption körperfremder Eiweissubstanz).

Diese beiden Überempfindlichkeitskrankheiten, die Serumkrankheit und das Heufieber sind in intensiver Weise klinisch studiert, beide können jetzt mit zu den am besten gekannten klinischen Krankheitsbildern gezählt werden.

Das klinische Studium der Überempfindlichkeit wirkte wieder befruchtend auf die Theorie: auf das Verständnis der Vorgänge bei der bakteriellen Infektion ein. Wie schon bemerkt, ging ich bei meinen Untersuchungen von einer zwischen Eiweiss und bakteriellem Eiweiss bestehenden Analogie aus. Gegenüber nicht vermehrungsfähigem Eiweiss bildet die Überempfindlichkeit eine für den Körper

1) v. Pirquet und Schick: Die Serumkrankheit. Deuticke, Wien. 1905.
2) A. Wolff-Eisner: Das Heufieber. Lehmannn. München 1906.
3) A. Wolff-Eisner: Urtikaria. Dermat. Zentralbl., Bd. 10, Heft 6.
4) v. Pirquet: Die Vakzination. Deuticke, Wien. 1907.

schädliche Einrichtung. Pirquet und ich lenkten nun die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, dass die schädliche Überempfindlichkeit des Körpers gegenüber nicht vermehrungsfähiger Eiweissubstanz ein nur selten unter natürlichen Verhältnissen in Erscheinung tretendes Phänomen sei. Viel häufiger tritt die Überempfindlichkeit gegenüber bakteriellen Infektionen in Aktion und bedeutet hier eine überaus zweckmässige Reaktion, da sie die Mobilmachung der bakteriolytischen Kräfte des Körpers (einen der wirksamen Faktoren der Infektionsbekämpfung) beschleunigt. Dieser Anschauung ist Römer in der schon mehrfach erwähnten Arbeit unbedingt beigetreten, ebenso Hamburger.

Ich befinde mich hier im Gegensatz zu von Pirquet, der (Serumkrankheit, S. 135) die Fähigkeit zur beschleunigten Reaktion als alleinige Immunitätsform bei Varizellen, Variola, Masern, Röteln ansieht, während ich ihr allgemeine Gültigkeit zuerkenne und auch bei der bakteriolytischen Immunität mitwirkend annehme. In letzterem Punkte hat sich v. Pirquet in seinem Werke über Revakzination meiner Anschauung genähert, wie auch Römer ausdrücklich hervorhebt, veranlasst durch einen von ihm selbst beigebrachten, geradezu zwingenden Beweis betr. das gleichzeitige Angehen der an verschiedenen Tagen gesetzten Vakzinationen [1]).

Nach dem Studium der Serumkrankheit unterzog v. Pirquet die bei der Revakzination auftretenden Erscheinungen einer Analyse vom Standpunkt der Klinik und Immunitätslehre. Die bei dieser Gelegenheit gemachten Beobachtungen wurden ihm die direkte Veranlassung zur kutanen Anwendung von Tuberkulin und der ganzen Entwickelung, welche sich an diese Entdeckung anschloss. Bei Revakzinationsversuchen hatte er eine Überempfindlichkeit der Haut beobachtet, wie sie ganz analog bei Tuberkulösen gegenüber dem Tuberkulin ebenfalls vorhanden ist.

Diese Pirquetsche Kutanreaktion hat bei den Dermatologen wichtige Vorläufer gehabt, die Pirquet nicht nennt, die jedoch erwähnt werden müssen. Juliusberg (190) und Alexander (1907 März) wiesen auf die diagnostische Bedeutung der Tuberkulide hin, aus deren Vorhandensein auf sonstige Tuberkulose im Körper geschlossen werden könne. Und die Tuberkulide (s. Kap. Anw. der Reaktion in der Dermatologie) sind gewissermassen von der Natur selbst angestellte

---

[1]) v. Pirquet teilte mir s. Z. brieflich mit, dass er in einer der Akademie der Wissenschaften Wien Frühjahr 1903 eingegebenen Mitteilung zu den genannten Krankheiten noch Rekurrens und wiederholte Injektion von Streptokokken gerechnet habe. Die Mitteilung ist mir nicht zugänglich gewesen — eventuell ist sie nicht gedruckt. Danach scheint es, als hätte Pirquet 1905 in dem Werk über Serumkrankheit den Kreis der für die Überempfindlichkeitsimmunität in Betracht kommenden Krankheiten wieder eingeschränkt, da er für die bakteriellen Infektionen hier andere Verhältnisse anzunehmen scheint.

Kutanreaktionen, indem Tuberkelbazillen oder Derivate von ihnen in die Haut gelangen und dort die gleiche Reaktion auslösen, welche die künstliche Einverleibung von toten Tuberkelbazillen oder von Tuberkulin auslöst. Noch nähere Beziehungen zur Pirquetschen Kutanreaktion haben die Klingmüllerschen Befunde über Stichreaktion. Es handelt sich hier um eine direkte Kutanreaktion, bei welcher die Reaktion im Stichkanal der Injektionsstelle abläuft. Diese bedeutungsvolle Reaktion hat weniger von sich reden gemacht, als es ihrer Wichtigkeit entsprochen hätte, doch hat Detre (briefl. Mitteilung) schon vor Pirquets Publikationen Versuche angestellt, um mit Hilfe dieser Stichreaktionen Infektionen des Menschen mit bovinen und humanen Tuberkelbazillenstämmen zu differenzieren. Es kann also davon keine Rede sein, dass die Klingmüllerschen intrakutanen Reaktionen ohne das Auftreten Pirquets einer unverdienten Vergessenheit anheim gefallen wären. Da Pirquet bis jetzt von diesen bedeutungsvollen Vorgängern nichts erwähnte, sei ihnen an dieser Stelle der ihnen gebührende Platz eingeräumt.

Bei der Pollenempfindlichkeit (Heufieber) ist nach meinen bisherigen Versuchen die Haut an der Überempfindlichkeit nicht beteiligt, d. h. es lässt sich bisher mit Pollenextrakten keine sichere Kutanreaktion erzielen. Es ist dies wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass die Empfindlichkeit gegen Polleneiweiss nicht eine so hochgradige ist, wie gegen Tuberkulin, so dass bei kutaner Einverleibung keine Reaktion zustande kommt, die auch beim Tuberkulin höhere Konzentrationen auf der Haut erfordert.

Bei der an der Konjunktiva von Heufieberkranken angestellten Pollenprobe war ich, im Gegensatz zu Dunbar, zu der Anschauung gekommen, dass zum Zustandekommen der Reaktion das Zusammenwirken von zwei Faktoren erforderlich sei:

1. von lytischen Stoffen (welche bei allen Heufieberkranken vorhanden sind),

2. einer Überempfindlichkeit, die bei den einzelnen Heufieberkranken in verschiedener Stärke vorhanden ist.

Das Zusammenwirken beider Faktoren bildet die Grundbedingung auch für das Zustandekommen der lokalen Tuberkulinreaktionen.

Am 15. Mai 1907 in der Diskussion der Pirquetschen Mitteilung in der Berliner mediz. Gesellschaft gab ich von der Konjunktivalreaktion nach Untersuchungen an 151 Kranken Bericht, hob ihren diagnostischen und prognostischen Wert hervor und verschob weitere praktische und theoretische Schlussfolgerungen bis zu

dem Zeitpunkt, wo länger beobachtete Fälle vorliegen, besonders weil ich schon von Anfang auf die zunächst nicht verständlichen Differenzen zwischen Kutan- und Konjunktivalreaktion aufmerksam geworden war.

Vier Wochen später am 17. Juni 1907 teilte Calmette in der Academie des sciences seine Befunde über Ophthalmoreaktion mit: zufällig in derselben Sitzung sprach Vallée, bezugnehmend auf meine Mitteilung, über „Ophthalmoreaktion bei Rindern".

Die weitere geschichtliche Entwickelung ergibt sich aus den Ausführungen in den einzelnen Kapiteln.

IV. Teil.

Die prognostische und soziale Bedeutung der Tuberkulinreaktionen.

Die klinischen Methoden der Prognosenstellung bei der Tuberkulose.

Die Wichtigkeit der Prognosenstellung bei der Tuberkulose ist allgemein bekannt. Ihre Bedeutung bei der Durchführung der sozialen Gesetzgebung geht daraus hervor, dass von einer richtigen Prognosenstellung die Erfolge der Heilstättenbehandlung einzig und allein abhängen (s. Abschnitt: Die soziale Bedeutung). Es seien zunächst die klinischen Methoden kurz zusammengestellt, welche zur Prognosenstellung der Tuberkulose bis jetzt zur Verfügung standen.

Die Prognosenstellung bei der Tuberkulose war bisher immer eine der schwierigsten Aufgaben, die der klinischen Beobachtung gestellt werden konnten und erforderte die Zusammenfassung der verschiedensten klinischen Untersuchungsmethoden. „Dass die Prognosestellung der Lungentuberkulose überhaupt ausserordentlich schwer ist, weiss jeder erfahrene Praktiker“ sagt Rumpf (Deutsche med. Wochenschr. 1907), der kurz vor dem Erscheinen der 1. Auflage dieses Werkes alles das zusammengefasst hatte, was an klinischen Methoden zur Prognosenstellung vorhanden war. Für besonders wichtig erklärt er zur Beurteilung der Prognose die Feststellung des Stadiums, „in dem sich die Erkrankung zurzeit befindet. „Die Prognose ist die beste bei den Kranken im ersten Stadium, schlechter bei denen im zweiten und schlecht schlechtweg bei denen im dritten Stadium. Von den Kranken des dritten Stadiums erreicht nur ein geringer Prozentsatz von Sanatoriums- oder Heilstätten-Behandlungen einen wirklichen Dauererfolg“.

Nach dem Bericht des Sanatoriums Friedrichsheim hatten im 5. Jahre nach der Entlassung nur 26% dieser Kranken gegenüber 86% des ersten Stadium Dauererfolge.

Dass die Prognose der Lugentuberkulose von dem Stadium der Krankheit abhängt, ist natürlich eine Binsenwahrheit, da die Progredienz des Prozesses zeigt, dass hier der Körper dem Fortschreiten der Infektion keinen zum Stillstand führenden Widerstand entgegenzusetzen vermocht hat. Es könnte dieses Mittel gar nicht in Betracht kommen, da es sich um das fait accompli des ungünstigen Verlaufs,

nicht mehr um Prognosestellung handelt. Es zeigt diese Berücksichtigung des Stadiums für die Prognose daher deutlich, wie mangelhaft die Mittel zur Prognosestellung überhaupt bisher waren. Denn man konnte wohl mit Recht bei einem Patienten im 3. Stadium sagen, dass die Prognose nicht günstig sei — was der Kranke meist selbst weiss — aber es war nicht möglich, von den zahlreichen Fällen des ersten Stadiums diejenigen herauszufinden, bei denen sich die Prognose günstig oder ungünstig gestaltet, und dies ist nach meiner Auffassung gerade das Wesentliche. Wie ungeeignet aber ausserdem die Stadieneinteilung für die Prognosenstellung ist, geht schon daraus hervor, dass der eben genannte Autor (Rumpf) in Übereinstimmung mit anderen Fachleuten mit Recht anführt, dass recht häufig ein zweites Stadium und sogar ein erstes Stadium mit Bazillenbefund, zumal, wenn noch dauernd Fieber dabei ist, prognostisch ungünstiger sein kann, als ein drittes Stadium ohne Bazillenbefund.

Meissen, Reich, Turban, Weicker und Rumpf haben an Patienten der verschiedensten Berufsklassen festgestellt, dass hereditäre Belastung die Zahl der Dauererfolge, d. h. also die Prognose nicht ungünstig zu beeinflussen vermögen. (Nach Turban hatten z. B. 49,6 der Belasteten, 44,8 % der Nichtbelasteten einen Dauererfolg, der im Falle der Belastung durch beide Eltern sogar 50 % betrug.)

Nun ist derartig kleinen Zahlendifferenzen natürlich keine grosse Bedeutung zuzuerkennen, doch zeigen diese Zahlen deutlich, dass zum mindesten die Belasteten sich nicht ungünstiger stellen als die Nichtbelasteten. Reibmayr, der über das Immunwerden der Familien bei erblichen Krankheiten Beobachtungen angestellt hat und bei diesem Studium zahlreiche Ausgänge der Tuberkulose in belasteten Familien durch mehrere Generationen hindurch verfolgt hat, geht so weit, zu erklären, dass nicht nur das Pathologische vererbt wird, sondern auch stets die in diesem Kampfe erworbenen Kraft, mit der Krankheit besser zu kämpfen. Die erworbene und vererbbare Widerstandskraft steigert sich im Verlaufe der Generationen bis zur Immunität der Familien gegen das Pathologische.

Hiermit schwindet die Beweiskraft der hereditären Belastung, welcher vom Praktiker stets zur Prognosestellung bei der Lungentuberkulose die grösste Bedeutung beigemessen worden ist. Ebenso hat sich eine in Ärzte- und Laienkreisen weitverbreitete Anschauung als unrichtig erwiesen, dass der Verlauf der Tuberkulose sich ungefährlicherer gestalltet, die Prognose also eine bessere ist, wenn ein bestimmtes, sogenanntes „kritisches" Alter, von 25—30 Jahren überschritten worden war, bevor es zu einer Erkrankung kam. Im strikten Gegensatz zu dieser Anschauung hatte Turban im Alter unter 15 Jahren 66 % Dauererfolge. Bei der Hanseatischen Versicherungsanstalt wurde nach einer bestimmten Zeit eine Erwerbsfähigkeit

nach einer Heilstättenbehandlung festgestellt und es ergab sich folgendes Resultat:

im Alter von Jahren					
16—20	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70
in 79%	75,9%	66,3%	50,6%	47%	33%

Erwerbsfähigkeit und von Rumpf (Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 29 4 Jahre nach der Entlassung im Alter von 16—20 Jahren 61%, über 50 Jahre 21,1% Erwerbsfähigkeit.

Diese gleichlautenden Statistiken werfen eine Ansicht über den Haufen, die man auf Grund subjektiv gewonnener Erfahrungen für gut begründet hielt, obwohl eine Verwechselung mit der auch jetzt noch durchaus feststehenden Tatsache untergelaufen sein mag, dass bei Menschen, die ein bestimmtes Alter überschritten haben, die Gefahr, an Tuberkulose zu erkranken, geringer wird, als im Alter von 15—28 Jahren, also kurz gesagt: die „Tuberkuloseerkrankungsgefahr wird nach Überschreitung des 30. Jahres geringer. Erkrankt aber jemand, der das 30. Jahr überschritten hat, an Tuberkulose, so sind seine Heilungschancen eher geringer, als wenn die Krankheit in einem früheren Alter aufgetreten wäre". Mit den Anschauungen, die ich auf Grund meiner Befunde früher ausgesprochen habe, stimmt diese statistische Beobachtung gut überein: das reaktionsfähigere, jugendlichere Alter bietet eine bessere Prognose als die höheren Altersklassen.

Eine grössere Bedeutung für die Prognosenstellung scheint der sogenannten Brehmerschen Belastung zuzukommen, die besagt, dass die jüngsten Kinder kinderreicher Familien und ganz speziell aber die Nachkommen dieser Kinder für Tuberkulose besonders empfänglich sind, auch wenn in der Aszendenz keine Tuberkulose nachweisbar war; eine Statistik über die eigentliche Prognose, d. h. die Heilungschancen nach ausgebrochener Tuberkulose bei derartigen Individuen fehlt aber noch vollkommen, doch darf man wohl vermuten, dass sich hier die Prognose auch nach ausgebrochener Tuberkulose nicht besonders günstig stellt, dass also diese Individuen nicht nur mehr dazu neigen, zu erkranken, sondern dass auch die ausgebrochene Krankheit selbst zu einem ungünstigen Ausgange neigt.

Die sonstigen Methoden der klinischen Prognosenstellung basieren naturgemäss in erster Linie auf der genauen Feststellung des physikalischen Untersuchungbefundes, wobei die genaue auskultatorische Absuchung der ganzen Lunge bei Mundatmung unter Benutzung des Kunstgriffes, nach kurzem Husten ein zweites Mal zu auskultieren,

in Anwendung gezogen wird. Im allgemeinen wird auf diese Weise jedoch nichts weiter erreicht, als eine genaue Feststellung des Status praesens, also keine eigentliche Prognosenstellung erzielt, die sich nicht aus der Feststellung des gegenwärtigen Zustandes schon ergebe. Rumpf l. c. und Schmidt haben eine Zusammenstellung gemacht, aus der sich ergibt:

Von 308 Kranken, bei denen keine Rasselgeräusche nach der Entlassung aus der Heilstätte zu hören waren,

waren nach 4 Jahren	arbeitsfähig	nicht arbeitsfähig	gestorben
	89,6 %	5,8 %	4,6 %
von 356 Kranken mit nichtklingend. Rasselgeräuschen bei der Entlassung:	62,6 %	14,9 %	22,5 %
von 326 Kranken mit klingenden Rasselgeräuschen bei der Entlassung:	12,9 %	11,3 %	75,8 %

Diese Prognosestellung beruht auf der Feststellung des Status praesens, die sich durch eine lange Beobachtung bei Verwendung aller zu Gebote stehenden Hilfsmittel präsentiert. Es ist für diese Methode der Prognosestellung eine lange Beobachtung notwendig, die nicht in Betracht kommen kann, wenn es sich um die Auswahl von Patienten für Heilstättenbehandlung etc. handelt. Die Prognosestellung, die **vor** der Aufnahme gestellt werden sollte, ist hier in den Zeitraum **nach der Behandlung** verlegt und es wird dabei eigentlich nur festgestellt, dass die Lokalisierung der Infektion gelungen ist. Dies ist aber keine Prognosestellung sensu strictiori, sondern die Feststellung einer stattgehabten relativen Ausheilung.

Am wichtigsten für die Prognosestellung ist die Beobachtung, wie die Resorption der Tuberkelbazillengifte sich abspielt. Diese Resorption lässt sich klinisch gut erschliessen aus der Beobachtung der Gewichtskurve, der Nachtschweisse, des Pulses und vor allem der Temperatur. Wir wollen auf diese als bekannt vorauszusetzende Grundtatsache hier nicht weiter eingehen, sondern nur kurz zusammenfassen, inwieweit diese Giftresorption, wie sie sich in den klinischen Erscheinungen dokumentiert, mit der Prognose im Zusammenhange steht. Dass die Gewichtsabnahme, die Erhöhung der Pulsfrequenz, die Nachtschweisse auf Tuberkelbazillengifte zu beziehen sind, wird eigentlich kaum bestritten.

Die Resorption der Tuberkelbazillengifte und im Zusammenhange

damit die eben genannten klinischen Erscheinungen stehen im engsten Konnex mit der pathologisch-anatomischen Beschaffenheit des Herdes, von welcher die Prognose eines Falles von tuberkulöser Infektion vor allem abhängt, und darum ist keines der zahlreichen angegebenen prognostischen Mittel so sicher und zuverlässig wie die Beobachtung der obengenannten klinischen Erscheinungen, welche sich sachgemäss jedoch meist nur in einer Klinik, Heilstätte oder Sanatorium durchführen lässt.

Aus der genauen Beobachtung der erwähnten klinischen Erscheinungen kann man folgende Schlüsse ableiten:

1. Bestehen keine Nachtschweisse, keine Temperaturerhöhungen, keine Gewichtsabnahme, so ist der Herd relativ abgeschlossen, die Resorption von Giftstoffen infolgedessen relativ gering.

2. Bestehen Nachtschweise, Temperaturerhöhungen, Gewichtsabnahme in hohem Masse, so liegt der Herd vollkommen offen, die Resorption der Tuberkelbazillengifte geht in grossem Massstabe vor sich. Zwischen den beiden Extremen liegen eine grosse Reihe von Zwischenstadien, deren genaue Beobachtung eben die Stellung einer Prognose gestattet.

Der Patient, der unter der Wirkung der Resorption von Tuberkelbazillengiften in leichtem Grade steht, zeigt eine Labilität der Temperatur und des Pulses, welche bisher mehr diagnostische als prognostische Verwendung fand (s. den Abschnitt über Thermometrie).

Eine länger dauernde klinische Beobachtung hatte so relativ gute Erfolge auch in der prognostischen Beurteilung der Tuberkulose aufzuweisen.

Eine Verfeinerung dieser geschilderten und seit langem geübten prognostischen Methode besteht nun darin, die Resorption der Tuberkelbazillengifte bei Bettruhe, beim Aufsein mit und ohne Bewegung und bei körperlicher Arbeit zu beobachten. Es geben diese klinischen Methoden, die erst in neuerer Zeit auf Grund der mit den Opsoninen (s. d.) gewonnenen Erfahrungen weiter ausgebaut sind, einen relativ guten Aufschluss, wie weit die Abkapselung eines Herdes dicht hält, z. B. darüber, ob selbst bei stärkerer Blutdurchströmung bei körpericher Arbeit keine Resorption von Tuberkelbazillengiften eintritt. Es st naturgemäss in den Fällen, in denen bei stärkerer Bewegung klinisch keine Resorption von Tuberkelbazillengiften zu konstatieren ist, die Prognose eine bessere als umgekehrt, wenn es selbst bei Bettruhe nicht gelingt, die Resorption von Tuberkelbazillengiften zu hindern und absolute Fieberfreiheit zu erzielen. Denn man muss hier den Schluss ziehen, dass eine Abkapselung des Herdes nicht

vorhanden ist und eine erweiterte Propagation des Prozesses keinerlei Hemmnissen gegenüberstehen.

Aus dem bisher Mitgeteilten ergibt sich, dass wertvolle klinische Methoden zur Beurteilung der Prognose uns zur Verfügung stehen; wie es nicht anders zu erwarten war, wo viele klinische Meister mit aller Kraft sich bemüht haben, die Prognosestellung bei dieser häufigsten aller Krankheiten sicherer zu gestalten. Auch die neueren Fortschritte machen diese altbewährten Methoden nicht entbehrlich, da die fortgesetzte Präzisierung des augenblicklichen Status praesens für unser ärztliches Urteil stets die Grundlage abgeben wird. Aber alle diese prognostischen und klinischen Methoden, von denen ich die letztgenannte wegen ihres ätiologischen Zusammenhanges mit den Eigenschaften der Tuberkelbazillen bei dem pathologisch-anatomischen Zustand des Herdes am höchsten schätze, geben uns erst nach langer klinischer Beobachtung mühsam erworbene Aufschlüsse und gestatten uns nicht, bei einem initialen Spitzenkatarrh vorauszusagen, ob der Organismus die Eigenschaft besitzen wird, den Herd zu lokalisieren, gestatten also nicht, aus der grossen Zahl der als prognostisch günstig aufzufassenden Initialfälle diejenigen herauszulösen, bei denen oft relativ schnell der weitere Verlauf des Prozesses sich ungünstig gestaltet.

Trotz dieser zahlreichen zum Teil sehr mühseligen Methoden, um dem Problem der Prognosenstellung bei der Tuberkulose näher zu kommen, sind noch weitere prognostische Methoden eine Notwendigkeit; es geht dies am deutlichsten aus den Ausführungen von Köhler hervor, in denen dieser sehr präzis den heutigen Stand der Frage klargelegt hat. (Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 12, Heft 2.) Er sagt: „Die Analyse der Todesfälle von Lungenkranken, welche eine Heilstättenkur durchgemacht haben, lehrt, dass die Beurteilung der Heilerfolge am Ende der Kur rein dem subjektiven Ermessen unterliegt und hinsichtlich der Lebensprognose nur höchst unsichere Schlüsse zulässt".

Die Opsonine werden ebenfalls zur Prognosestellung mit herangezogen. Auf welcher prinzipiellen Basis diese Verwertung der Opsonine beruht, haben wir in den vorhergehenden Ausführungen schon angedeutet.

Die Opsonine sind im diagnostischen Teil schon besprochen, um Wiederholungen zu vermeiden, sei auf die dortigen Ausführungen verwiesen.

Ebendort ist die Sputumphagazytose zur Besprechung gekommen, weil der innere Zusammenhang dies erforderte, obwohl die Beob-

achtung Sputumphagozytose eine rein prognostische Methode darstellen sollte. Es sei ebenfalls auf diese Ausführungen zurückverwiesen.

Die Prognosenstellung durch die lokalen Tuberkulinreaktionen.

Die prognostischen Behelfe, die wir durch die neuen Tuberkulinreaktionen gewinnen, unterscheiden sich prinzipiell von den bisher angewandten Methoden, zu deren Ergänzung sie berufen sind.

Die bisher besprochenen Methoden suchen klinisch oder durch Hilfsmethoden festzustellen, wie die Giftwirkung auf den infizierten Körper sich darstellt, also ob Fieber auftritt, wie das Herz auf die Giftresorption reagiert etc. Keine Methode stellt fest, wie der Organismus direkt auf die Tuberkulineinverleibung reagiert. Wie wir an Kutanproben festgestellt haben, kann dies aber in sehr verschiedener Weise der Fall sein: der Körper kann mit fluxionärer oder mit produktiver Entzündung reagieren.

Für den infizierten Körper ist es durchaus nicht gleichgültig, in welcher Weise die Reaktion auf Tuberkulin eintritt. Die fluxionäre Entzündung bietet die Möglichkeit einer Propagation des Prozesses, die produktive mit Bindegewebsbildung einhergehende Entzündung wird den Herd abkapseln und damit die klinische Heilung herbeiführen, welche die weitere Giftresorption und damit die Wirkung des Giftes auf den Körper hindert.

Nun waren die früheren prognostischen Methoden von hohem Wert; denn es ist von Wichtigkeit, die Empfindlichkeit des Körpers gegen die resorbierten Giftstoffe durch möglichst exakte klinische Analyse kennen zu lernen; den neuen prognostischen Methoden kommt aber eine noch grössere Bedeutung zu, weil sie die Reaktion des Körpers gegen das eingeführte Gift im pathologisch anatomischen Sinn erkennen lassen. Wenn ein Körper noch so empfindlich gegen Resorption von Tuberkelbazillengiften ist, wenn er danach Fieber und hohe Pulszahlen aufweist, so wird doch die Prognose günstig sein, wenn der Körper das Vermögen hat, den Krankheitsherd durch produktive Entzündung abzukapseln.

Wenn es sich bestätigt, dass die Reaktion des Körpers am Krankheitsherde analog verläuft, wie an der Hautstelle, an der wir das Tuberkulin einverleiben, so stellen wir die Diagnose aus Feststellungen, die bisher nur der pathologische Anatom zu machen in der Lage war. Über die Gleichartigkeit der Reaktionen am Krankheitsherd mit der Hautstelle wird die fortgesetzte empirische Beobachtung ein Urteil gestatten.

Als Stadelmann und ich im Anfang die Beziehungen zwischen den lokalen Tuberkulinreaktionen und der Prognose, auf die ich schon bei meiner ersten Mitteilung die Aufmerksamkeit gelenkt hatte, einer Analyse unterzogen, fanden wir — was inzwischen fast durchwegs Bestätigung gefunden hat — dass die Zahl der positiven Lokalreaktionen mit der zunehmenden Ausbreitung der Tuberkulose im Körper abnimmt. In dem ersten betr. Vortrag wurden folgende Zahlen mitgeteilt.



bei Tuberkulosen	Konjunktivalreaktion		Kutanreaktion	
	+	—	+	—
des I. Stadiums	14	6	16	4
des II. Stadiums	15	11	18	8
des III. Stadiums	5	13	3	15

Reaktionsbezeichnung: + = positiv
— = negativ.

An einem sehr grossen Material, über das wir jetzt verfügen, differieren die Prozentzahlen nicht sehr wesentlich, siehe die Zusammenfassung über unser Material im Abschnitt: Unsere Ergebnisse mit den lokalen Tuberkulinreaktionen im 1.—3. Stadium der Tuberkulose, S. 171—197.

Es kam hinzu, dass in den fortgeschrittenen Stadien die kräftigen Reaktionen immer seltener wurden.

Es wurde schon erwähnt, dass ceteris paribus mit den zunehmenden Stadien (II und III) sich die Prognose verschlechtert. Was lag näher, als anzunehmen, dass eine positive Konjunktivalreaktion ein Zeichen von Reaktionsfähigkeit des Körpers sei, der eine relativ günstige Prognose involviere [1]).

[1]) Dass dieser Schluss aber schon mit aller erforderlichen Vorsicht gezogen wurde cf. I. Auflage, S. 103 und 104.

„Es wäre irrig, wollte man annehmen, dass die Reaktion den pathologisch-anatomischen Lungenbefund anzeigt. Also ein Fehlen der Reaktion sagt uns nicht etwa, dass das dritte Stadium der Lungentuberkulose vorliegt, sondern ein Fehlen der Reaktion kann auch schon im ersten Stadium der Tuberkulose vorkommen. Es zeigt uns das Fehlen an, dass der Körper gegenüber den Tuberkelbazileugiften nicht mehr zu reagieren vermag, und damit besagt das Fehlen der Reaktion, dass der Fall prognostisch ungünstig liegt. Eine positive Reaktion zeigt demgegenüber eine Reaktionsfähigkeit des Körpers an, also die Möglichkeit des Körpers, der Infektion Widerstand entgegenzubringen. Während aus der

Dieser Standpunkt hat mancherlei für sich und noch kürzlich hat einer der bedeutendsten und kritischsten Heilstättenärzte, Meissen den Standpunkt mit aller Energie vertreten und rechnet die Fehlerquelle nur zu 4 %. Und wir konnten s. Z. selbst eine Reihe von Fällen mitteilen, in denen ein trotz starker Konjunktivalreaktion prognostisch ungünstiger Verlauf sich durch Verhältnisse erklären liess, die mit dem eigentlichen Krankheitsprozess nicht in direktem Konnex standen.

Aber bald kam ich zû der Anschauung, dass das Zustandekommen der Lokalreaktionen nicht nur von einem Faktor, der Reaktionsfähigkeit, abhänge, sondern an das Zusammenwirken zweier Faktoren geknüpft sei; dem Vorhandensein aufschliessender Stoffe (Lysine) und dem Zustand der Überempfindlichkeit des betreffenden Organismus. Es ist nach unseren Versuchen wahrscheinlich, dass auch in den nichtreagierenden III. Stadien der eine Faktor, die Lysine, vorhanden sind, dass aber die Überempfindlichkeit verloren gegangen ist (oder in Form der Schnellreaktion vorhanden ist, welche die Reaktion leicht übersehen lässt).

Auf Grund dieser und weiterer theoretischer Überlegungen, die im Kapitel über Tuberkulinwirkung und Tuberkuloseimmunität näher

negativen Reaktion sich eine ungünstige Prognose wohl uneingeschränkt folgern lässt, ist der umgekehrte Schluss aus der positiven Reaktion nicht unbedingt zu ziehen. Die positive Reaktion zeigt uns, dass ein Kampf stattfindet, der noch unentschieden ist, dessen Ausgang aber noch nicht sicher ist. Wer aus dem Ausfall der Reaktion eine günstige Prognose erschliessen wollte, würde den Fehler begehen, dass er Kampf und Sieg für gleichbedeutend erachtet.

Es werden diese Ausführungen es erklärlich erscheinen lassen, dass man manchmal in fortgeschrittenen Fällen eine positive Reaktion findet. Es sind dies nach meiner Erfahrung die Fälle, welche langsam in vielen Jahren zu stärkeren Lungenzerstörungen geführt haben, und bei denen trotz der starken Lungenveränderungen der Exitus relativ lange auf sich warten lässt."

Und weiter cf. I. Auflage, S. 109.

Ausdrücklich möchte ich die Aufmerksamkeit noch auf einen Punkt richten. Die starke Normalreaktion bei Tuberkulösen garantiert an sich natürlich keinen günstigen Verlauf und ist überhaupt nicht in der Lage an sich den weiteren Verlauf zu beurteilen. Sie zeigt uns nur an, dass der Körper im Augenblick der Anstellung der Reaktion noch im Vollbesitz seiner ganzen Kampfkraft gegen die Infektion ist. Kampf bedeutet die Möglichkeit des Sieges, aber nicht den Sieg. Und die Reaktionsfähigkeit zeigt uns, dass es in einem solchen Fall aussichtsvoll ist, unser ganzes therapeutisches Rüstzeug anzuwenden. Diese Einschränkung liegt in der Natur der Sache, denn es wäre eine Überhebung und würde von selbst jedem kundigen Arzt als unwahrscheinlich auffallen, dass eine Reaktion einen günstigen Verlauf anzeigen soll, wo wir doch wissen, welchen Einfluss äussere Massnahmen auf den Verlauf der Tuberkulose haben. Das hiesse ja alle diätetische Therapie als belanglos hinstellen und bedeutete keinen Fortschritt, sondern einen Rückschritt in der Bekämpfung der Tuberkulose."

ausgeführt sind, stellten Teichmann und ich eine Methodik der prognostischen Benutzung der Lokalreaktionen auf, die ebenfalls schon in der ersten Auflage Berücksichtigung gefunden hat.

Es findet sich schon dort der Hinweis, dass die Stärke der Reaktion nicht allein die Prognose bestimmte; eine Reihe von irrtümlichen Auffassungen unserer Anschauungen ist dadurch entstanden, dass bei dem zuerst niedergeschriebenen Teil der 1. Auflage dieses Buches die Analyse einer Anzahl von klinischen Fällen vom Standpunkt der anfänglichen Anschauung durchgeführt worden war.

Die weiteren Beobachtungen haben die gemeinsam mit Teichmann aufgestellten prognostischen Schlussfolgerungen aus dem Ablauf der Konjunktivalreaktionen in allen wesentlichen Punkten bestätigt; wir formulieren sie jetzt in der folgenden Form:

1. Die positive Konjunktivalreaktion zeigt aktive Tuberkulose an; ihr positiver Ausfall kann daher nicht als prognostisch günstig angesehen werden; doch ist — ceteris paribus — eine starke Reaktion bei bestehender Tuberkulose prognostisch günstiger als eine fehlende oder sehr schwache.

   Die gleiche Bedeutung kommt der sogenannten kutanen Normalreaktion zu.

2. Bei absolut klinisch sichergestellter Tuberkulose (möglichst durch positiven Tuberkelbazillenbefund gesichert) kommt der negativen Konjunktivalreaktion eine ungünstige prognostische Bedeutung zu. Die gleiche Bedeutung hat eine negative Kutanreaktion oder die von uns als Schnellreaktion bezeichnete Form der Kutanreaktion: die prognostisch ungünstige Bedeutung eines derartigen Ausfalls der Kutanreaktion ist selbst dann vorhanden, wenn die Konjunktivalreaktion positiv ausfiel. Hieraus geht schon hervor, dass es Fälle gibt, in denen die positive Konjunktivalreaktion nicht eine günstige Prognose anzeigt.

3. Die bei der Kutanimpfung auftretende Form der Dauerreaktion findet sich entweder bei klinisch Gesunden, bei Individuen mit in Ausheilung begriffener Tuberkulose oder bei solchen, bei denen die Tuberkulose sich über Jahrzehnte 10—15 Jahre) hinzieht.

   Ihre prognostische Bedeutung ist in jedem Falle eine günstige; je nach dem vorliegenden klinischen Bilde wird man wissen, welche Prognose quoad vitam et sanationem im speziellen Falle zu stellen ist.

ad 1. Habe ich nur auf die im Eingang dieses Kapitels gemachten Ausführungen zu verweisen.

ad 2. Die beste Illustration gibt ein kurzes Resumé über unsere Statistik.

Die ungünstige prognostische Bedeutung der negativen Konjunktivalreaktion bei manifester Tuberkulose ist danach über jeden Zweifel erhaben; dass eine negative Konjunktivalreaktion bei Gesunden und bei Fällen, bei denen es sich möglicherweise um inaktive Tuberkulose handelt (fehlender Tbbefund etc.) gerade die umgekehrte Bedeutung, ist nicht nötig, ausführlich zu begründen.

Einem Autor ist es zu kompliziert sich vorzustellen, dass die negative Reaktion einmal (beim Fehlen von aktiver Tuberkulose) günstig und einmal (bei vorhandener aktiver Tuberkulose) ungünstig sein soll. Es sei daran erinnert, dass ein allgemein gültiges biologisches Gesetz nachweist, dass sowohl nicht Erreichender Reizschwelle und ein Überschreiten eines Reizmaximums zum Fehlen einer Reaktion führt. Dieses Gesetz gilt für die Chemotaxis, für die Leukozytose, für das Fieber und — mutatis mutandis — für die Tuberkulinreaktionen. Der Kuriosität halber sei angeführt, dass Römer, der von anderen Gesichtspunkten ausgehend zu den gleichen Schlussfolgerungen gekommen ist, gerade umgekehrt gegen meine theoretischen Ausführungen nur ein Bedenken geltend macht, dass sie auf zu einfache Verhältnisse rekurrieren, die nur schwer der Kompliziertheit der Immunitätsvorgänge gerecht werden können.

ad 3. Die kutane Dauerreaktion fanden Stadelmann und ich fast ganz ausnahmslos am klinisch Gesunden. „Stadelmann proklamierte sie daher als Reaktion der Gesunden schlechtweg, während ich sie als die Reaktion" der Ausgeheilten, der inaktiv Tuberkulösen angesehen wissen wollte. In der ersten Auflage war nur ein Fall aufgeführt, in dem sich bei aktiver Tuberkulose eine Dauerreaktion vorfand; später habe ich gemeinsam mit Brandenstein mehrere Fälle mitgeteilt und vor allem bei chronisch verlaufender aktiver Tuberkulose von ambulanten (Kassen.) Kranken eine Reihe solcher Dauerreaktionen gesehen.

Als Dauerreaktion bezeichnen wir jede Kutanreaktion, die über vier Tage anhält. Die Dauer einer solchen Reaktion kann aber eine sehr verschiedene sein und zwischen sechs Tagen und acht Wochen schwanken. In dieser Differenz der Dauer drückt sich eine sehr verschiedene Fähigkeit zur Bindegewebsbildung nach Tuberkulineinwirkung aus und demgemäss finden wir bei den Ausgeheilten meist ein längeres Anhalten der Reaktion, als bei den noch nicht Ausgeheilten. Die Berücksichtigung der Dauer der Reaktion erlaubt eine weitere Verfeinerung der Prognosenstellung.

Die Möglichkeiten, die bei der kutanen Dauerreaktion denkbar sind, werden am besten drei vorgekommene Fälle illustrieren[1]).

[1]) Wir nahmen anfangs an, dass einer starken Reaktion, speziell einer kutanen Dauerreaktion ein hoher Opsoningehalt entsprechen würde. Es war dies jedoch nach gemeinsam mit Wolfsohn ausgeführten Untersuchungen keineswegs der Fall. Da aber ein hoher opsonischer Index durch Tuberkulinresorption entsteht und diese durch die bindegewebige Abkapselung des Herdes verhindert wird, erklärt sich diese Erscheinung vollkommen.

1. Kutane Dauerreaktion bei einem „klinisch Gesunden."

Ein ca. 24jähriger Mann hat im 15. Jahre einen Spitzenkatarrh durchgemacht. Der Vater einer Dame fragt durch seinen Hausarzt an, ob vom ärztlichen Standpunkt aus der Heirat etwas im Wege stünde.

Es handelt sich um einen schlanken, sehr muskulösen jungen Mann, Thorax über der Mamma gemessen im Inspirium $86\frac{1}{2}$, im Exspirium $79\frac{1}{2}$, die respiratorische Verschieblichkeit der Lunge beträgt $9\frac{1}{2}$—10 cm, der Spitzenisthmus beiderseits 7,25 cm. Die Konjunktivalreaktion ist negativ, die Kutanreaktion positiv in Form einer 3 Wochen währenden Dauerreaktion. Auf Grund dieser Befunde konnte die Heirat bedenkenlos gestattet werden, da die einmal vorhandene Affektion offenbar zur völligen Ausheilung gekommen ist.

2. Kutane Dauerreaktion bei einem Tuberkulösen des I. Stadiums mit positivem Bazillenbefund.

Der Patient zeigte eine 8 Tage anhaltende kutane Dauerreaktion; der Verlauf war sehr günstig, starke Gewichtszunahme, fieberloser Verlauf, Verschwinden der Bazillen etc.

3. Kutane Dauerreaktion bei einer Lungentuberkulose des III. Stadiums.

Es handelt sich um einen Patienten von S. R. Dr. Joseph mit Tuberculosis verrucosa cutis. Er bietet äusserlich den Anblick einer terminalen Phthise dar klagt aber nur sehr wenig über die Lunge. Klinisch Stadium 3 nach Turban Konjunktivalreaktion positiv, Kutanreaktion positiv in der Form einer 14 Tage anhaltenden Dauerreaktion.

Diese erklärt die anamnestische Angabe, dass das Lungenleiden seit 15 Jahren besteht. Dieses wird sich trotz des elenden Aussehens des Patienten wohl noch längere Zeit hinziehen.

Von meiner ersten Mitteilung an habe ich auf die prognostische Bedeutung der lokalen Tuberkulinreaktionen einen grossen Wert gelegt und seitdem mich unabhängig bemüht, die Methodik auszubauen. Die Benutzung der Methoden zur Prognosenstellung hat nicht sich mit gleicher Schnelligkeit die Welt erobert, wie die Konjunktivalreaktion als diagnostische Methode; im Gegenteil hat sich von Anfang an mancher Widerstand gefunden, aber langsam und darum um so sicherer bricht sich die prognostische Bedeutung der Methoden Bahn; namhafte Autoren, wie Bumm, Curschmann, Meissen (Hohenhonnef), Zöppritz (Chir. Klinik, Kiel u. Breslau) sind unbedingt warm für sie eingetreten; ich stehe nicht an, es auszusprechen, dass nach meiner Ansicht der prognostischen Bedeutung der Methoden mindestens der gleiche Wert zukommt, wie der diagnostischen. (Vergleiche auch den Abschnitt: Die soziale Bedeutung der neuen Tuberkulinreaktionen spez. f. Heilstätten.)

Um den Umfang dieses Werkes nicht zu sehr zu vergrössern, habe ich in diesem Abschnitt nur einen kurzen Abriss der prognostischen Bedeutung der lokalen Tuberkulinreaktionen geben können;

ich gedenke, ausführlich an anderer Stelle gemeinsam mit Teichmann auf den Gegenstand zurückzukommen.

Wir empfehlen, zur Prognosenstellung Kurven der Kutanreaktion anzufertigen, wie sie diesem Buche beigefügt sind[1]). Wir haben aber keinen Zweifel gelassen, dass der Ablauf der Kurve und nicht die Höhe der Abszisse das für die Prognose das entscheidende Moment bildet. Es ist also eine missverständliche Auffassung, wenn Ziesché, Berl. klin. Wochenschr. 1908 S. 1168 von der Pseudoexaktheit derartiger Kurven spricht und sie mit der chemischen Analyse auf 3 Dezimalstellen vergleicht.

Bei der Anwendung der Methode ist darauf zu achten, dass die Tiefe der Bohrungen gleichmässig ist und das Tuberkulin gleich lange Zeit auf der Bohrung verweilt.

[1]) Formulare zu beziehen durch Curt Kabitzsch, Würzburg.

Die soziale Bedeutung der lokalen Tuberkulinreaktionen.

I. Die Tuberkuloseprophylaxe.

Die moderne Tuberkuloseprophylaxe beruht in dem Bestreben, durch Fernhalten der Tuberkelbazillen möglichst das Zustandekommen einer Infektion zu verhindern. Daneben gehen die Bestrebungen auf aktive und passive Immunisierung und auf möglichste Eliminierung der Erkrankten zur Erzielung einer tuberkulosefreien Rasse durch Zuchtwahl. Eine Zuchtwahl kommt beim Menschen durch das Aussterben von tuberkulösen Familien von selbst zustande, wenn auch sehr partiell. Bei der Viehzucht haben sich derartige Bestrebungen in grösserem Umfange durchführen lassen.

So bleiben für die Menschen-Prophylaxe zunächst die Bestrebungen zur Verminderung der Infektionsgelegenheit. Man sucht dieses Ziel zu erreichen durch Auffangen des Sputums und durch hygienische Belehrung in den Heilstätten und Krankenhäusern, wie der Kranke mit seinem Sputum umgehen soll etc. Es ist nicht zu leugnen, dass auf diese Weise manches Gute bewirkt worden ist, da manche von den Kranken so massenhaft Bazillen ausscheiden, dass selbst der Widerstandsfähigste einer solchen Infektion nicht gewachsen sein würde, und in diesem Sinn ist das jüngst erfolgte Verbot des Ausspeiens in Warteräumen, Eisenbahnwagen etc. und überhaupt an öffentlichen Orten zu begrüssen. Ja, es wäre zu wünschen, dass noch viel mehr als jetzt das Speien in öffentlichen Räumen und Wohnungen verboten wird. Ich hebe dies ausdrücklich hervor, damit man nicht annimmt, ich wolte mich gegen diese hygienischen Grundsätze wenden, weil ich gleich Bedenken dagegen anführen will, ob man die **Verminderung** der Tuberkulose, die in den letzten Jahren beobachtet worden ist, auf **Rechnung dieser Massnahmen** zu setzen hat. Denn wenn wir sehen, dass zahlreiche Menschen kutan und subkutan auf Tuberkulin reagieren, also nach unseren Ausführungen eine tuberkulöse Infektion zum Stillstand gebracht haben, so ist daraus zu folgern, dass diese relative Immunität des Menschen, d. h. das Freisein von aktiver progredienter Tuberkulose bei den meisten Menschen auf einer vermehrten Reaktionsfähigkeit, erworben durch Überwinden einer Infektion mit Tuberkelbazillen, beruht. Es wäre so denkbar, dass das Fehlen dieses Zusammentreffens mit Tuberkelbazillen einen Menschenschlag heranzüchten würde, der **beim** Zusammentreffen mit Tuberkelbazillen sofort schwer erkrankt. Analoge Erfahrungen sind von den Veterinärmedizinern bei seuchefreien Tierstämmen häufig gemacht worden und auch bei Menschen liegen derartige Erfahrungen

vor. Man könnte die Masern auf den Faröern anführen. Wir wollen uns jedoch hier auf die Tuberkulose beschränken. Der Neger z. B. ist, da er mit Tuberkelbazillen in Afrika nicht zusammentrifft, in seiner Heimat tuberkulosefrei, zeigt dagegen in anderen Erdteilen eine ausserordentliche Neigung, an Tuberkulose zu erkranken. Wie Ziemann, einer der besten Kenner Afrikas mir bestätigte, liegt der Grund dieser Erscheinung tatsächlich darin, dass der Neger in Afrika mit Tuberkelbazillen nicht in Berührung kommt. Ziemann hat in Afrika auch nie Rindertuberkulose beobachtet, und im ganzen nur einen Fall von Hühnertuberkulose, und umgekehrt hat er gesehen, wie **auch in Afrika** Neger sofort an Tuberkulose erkranken, sowie sie Gelegenheit haben, in der Umgebung eines tuberkulösen Europäers lebend, Tuberkelbazillen in sich aufzunehmen.

Ganz gleiche Beobachtungen, aus denen er auch mit uns ganz übereinstimmende Schlussfolgerungen zieht, teilt Römer aus Argentinien von den Stadt- und Landbewohnern mit.

Es ist aber nicht zu befürchten, dass durch die Sputumhygiene eine Schädigung erwachsen kann. Selbst nach Durchführung der hygienischen Massnahmen zur Beseitigung des mit Tuberkelbazillen reich durchsetzten Sputums bleiben doch noch für jeden Kulturmenschen genug Gelegenheiten, mit Tuberkelbazillen zusammenzutreffen, diese eventuell zu überwinden und damit eine relative Immunität gegen Tuberkulose zu erwerben. Wenn wir so sehen, dass zahllose Menschen latente Herde haben, die im Falle ungünstiger Lebensbedingungen aktiv werden können, und wenn wir weiter sehen, dass das Überwinden einer Infektion mit Tuberkelbazillen nur unter günstigen äusseren Verhältnissen erfolgt, so werden wir, ohne die hygienischen Massnahmen zur Verminderung der Infektionsgefahr gering zu schätzen, es doch für besonders wichtig halten, zur Bekämpfung und Eindämmung der Tuberkulose als Volkskrankheit, hygienische Lebensbedingungen zu schaffen: gute Luft, gutes Essen, gute Wohnung. Vor allem werden wir die Hygiene der Arbeit immer weiter auszubauen haben, wie dies ja die auf dem Boden der Praxis stehenden Hygieniker schon lange im Kampf gegen die Tuberkulose gefordert haben. Von allen diesen hygienischen Problemen ist relativ am leichtesten und durchgreifendsten der eine Faktor, die Ernährungsfrage, zu regeln. Der Frage der Volksernährung erkenne ich eine Hauptrolle in dem Kampf gegen die Tuberkulose zu. Da die Frage unter den gegenwärtigen Verhältnissen in Deutschland neben einer hygienischen auch eine politische ist, begnüge ich mich an dieser Stelle mit diesem Hinweis.

Es wird der bekannte Ausspruch von Grancher auch vom

wissenschaftlichen Standpunkt aus verständlich. „Ein jedes Land bekämpft die Tuberkulose nach seiner Art, Deutschland mit Sanatorien, England mit Beefsteak und Tennis; ich ziehe die englische Methode vor, sie ist angenehmer und wirksamer." (Zit. nach der Deutschen med. Wochenschr. Nr. 40, 1907; Schober, Pariser Brief.)

II. Der Kampf gegen die Tuberkulose als Volkskrankheit.

Die neuen Methoden gestatten auch einen Ausblick in wissenschaftlicher Beziehung. Einige der wichtigsten theoretischen Fragen, welche durch diese Untersuchungen angeregt wurden, haben wir in diesem Werke selbst behandelt. Aber mit diesen ist durchaus nicht erschöpft, was diese Reaktion an wissenschaftlicher Befruchtung, vor allem durch definitive Klärung vieler, lange Zeit bestehender Streitfragen bringt. Wir besprechen an dieser Stelle die Frage der kongenitalen Tuberkuloseinfektion, weil wir für diese auf Literaturangaben angewiesen sind, da uns selbst Kinder- resp. Säuglingsmaterial zur Anstellung der Reaktion fehlte.

Nach den Sektionen von Kindern neigte sich die Frage nach dem Vorkommen der kongenitalen Tuberkuloseinfektion zuungunsten von Baumgarten. Friedmann konnte doch nur die Möglichkeit eines Vorkommens von kongenitaler Tuberkuloseinfektion unter ganz speziellen experimentellen Verhältnissen erweisen. Die Ergebnisse der Reaktion an jungen Kindern zeigen, dass für praktische Zwecke das Vorkommen einer kongenitalen Infektion ausgeschlossen ist[1]), wenn man nicht eine Latenz der Tuberkelbazillen annimmt und gleichzeitig supponiert, dass solche Fälle auf Tuberkulin nicht reagieren, wie es Krämer (Brauers Beitr. Bd. IX. S. 2) tatsächlich tut. Dagegen scheinen nach meinen Feststellungen beim Rindvieh die Verhältnisse anders zu liegen und zwar durchaus im Sinne der Behringschen Theorie. Ich glaube nicht, dass die kolossale Verbreitung der Tuberkulose beim Rindvieh auf Stallinfektionen zurückzuführen ist. Dazu ist die offene Tuberkulose beim Rindvieh doch relativ zu selten.

Die mit Mischmilch genährten Kälber nehmen auf dem Darmwege die Infektion in sich auf; die grössere Resistenz der Rinder gegen Tuberkulose ermöglicht auch schon in diesem Alter ein Inaktivbleiben der Tuberkulose. Ob sie später aktiv wird, hängt nicht zum wenigsten von den „sozialen" Verhältnissen des Rindviehs ab. Milchkühe erkranken in sehr grosser Zahl, Stiere in relativ geringer.

Auf dieser Grundlage muss daher die Tuberkulosebekämpfung beim Rindvieh vorgenommen werden. Neben Ausmerzung der offenen Tuberkulosen — die schon bisher geübt wird — müssen die Kälber mit tuberkelbazillenfreier Milch genährt werden, d. h. zur Lieferung der Mischmilch, mit der die Kälber heute meist ernährt werden, dürfen, da bei Kälbern Kochen der Milch nicht angängig ist, keine Kühe benützt werden, die positive Konjunktivalreaktion geben.

Auf der jahrelangen Latenz der Tuberkelbazillen beruht ebenfalls die viel umstrittene Behringsche Theorie, welche besagt, dass im Säuglingsalter Tuberkelbazillen durch den für Bazillen durchgängigen Darm des Säuglings aufgenommen

[1]) Aus der Tatsache, dass bisweilen Vater und Kinder an Tuberkulose erkranken, während die Mutter gesund bleibt, darf man keinen Schluss auf kongenitale Tuberkulose ziehen, seitdem wir gerade aus den Reaktionsergebnissen wissen, dass die Infektion der Mutter ja nicht zur klinisch manifesten Tuberkulose führen muss.

werden und nach jahrelangem Latentsein zum Ausbruch von Tuberkulose und Schwindsucht führen. Diese Theorie hatte klinisch kein gesichertes Fundament, da es sich in keiner Weise hat nachweisen lassen, dass Kinder, die während des Säuglingsalters sicher keine Tuberkelbazillen in der Nahrung aufgenommen hatten (weil sie mit Muttermilch von gesunden Müttern oder mit abgekochter Kuhmilch ernährt worden waren), irgendwelche erheblichen Differenzen in der späteren Tuberkuloseerkrankungsziffer gegenüber anders ernährten Kindern aufwiesen. Auch hier weist der Ausfall der Reaktion darauf hin, dass eine Tuberkulose, auch eine latente, im Säuglingsalter im allgemeinen nicht erworben wird. Es zeigt die Richtigkeit der Ansicht der Pädiater sich darin, dass gerade die Tuberkuloseinfektion, die im Kindesalter erworben wird, fast stets zum Tode und nie zur Latenz führt (cf. Abschnitt über Ergebnisse der Reaktion in der Kinderheilkunde).

Ferner haben die Tuberkulinreaktionen aber die Richtigkeit der Behringschen Anschauung gezeigt, dass in einer von uns kaum geahnt grossen Zahl von Individuen Tuberkulose latent vorhanden ist.

Nach den bekannten Sektionsergebnissen hätten uns diese Feststellungen eigentlich nicht unvorbereitet treffen dürfen, aber man unterschätze nicht den Unterschied, ob man alte tuberkulöse Herde bei Sektionen sieht, oder ob wir latente Herde beim Lebenden und für völlig gesund Gehaltenen, eventuell bei uns selbst auffinden. Nur der klinische Nachweis latenter Tuberkulose beim Lebenden, nicht das Sektionsergebnis findet klinische Beachtung.

An die Lösung dieser wissenschaftlichen Fragen sind praktische Ergebebnisse direkt oder indirekt geknüpft. Eine noch reichere Ausbeute ergibt die Übertragung der Reaktionen in die Praxis. Zunächst bringt uns die Reaktion eine grosse goldene Lehre, welche vom Standpunkt des Arztes und Nationalökonomen gar nicht genug beherzigt werden kann: die sogenannten Disponierten und Empfänglichen sind in Wirklichkeit schon tuberkulös, sind Individuen, die mit einer tuberkulösen Infektion einen Kampf führen. Es lässt sich in deutsch kaum so packend wiedergeben, wie in der Calmette-Petitschen Fassung „Les prédisposés sont des tuberculeux et non des tuberculisables"; Calmette gibt (Petit, S. 120) eine begeisterte Schilderung der Wirkung der allgemein angewandten Methode der lokalen Tuberkulinreaktion; diese erweckt ein zu verlockendes Bild, als dass ich mirs versagen könnte, den Passus hier wiederzugeben:

„On comprend tout de suite l'intérêt qu'offre une méthode aussi simple et aussi sûre pour dépister la contagion tuberculeuse dans les familles.

Actuellement, lorsqu'un médecin est appelé à donner ses soins à un malade, à quelque classe sociale que ce dernier appartienne, s'il reste entouré des siens, il est extrêmement difficile, pour ne pas dire impossible, d'éviter à son entourage toutes les occasions de contagion. Tôt ou tard, celle-ci, quoi qu'on fasse trouverait à s'exercer, soit par le linge, soit par les particules salivaires émises pendant la toux, soit par les mains ou par les aliments souillés de bacilles.

Les enfants y sont plus particulièrement exposés à cause de leur insouciance et de leur ignorance du danger. Comment reconnaître chez eux le début d'une

infection qui peut rester latente pendant des années, ou qui ne s'aggravera bientôt qu'à la faveur de réinfections successives et multiples?

Sans doute, dans quelques cas, grâce à une surveillance étroite et à l'emploi judicieux de la méthode d'auscultation fine de Grancher, on réussira a saisir les premières manifestations apparentes du mal. Mais les désordres organiques seront alors trop souvent irrémédiables.

L'ophthalmo-réaction, périodiquement essayée [1]) sur chacun des membres de la famille, peut trouver ici son application la plus utile peut-être et la plus féconde. Elle donne au médecin le moyen de s'éclairer; elle lui fournit le meilleur des arguments pour exiger, soit l'isolement du malade, soit, lorsqu'il en est temps encore, l'envoi à la campagne ou le placement en sanatorium de ceux des siens qu'il a déjà contaminés.

Tous ceux d'entre nous qui s'occupent de lutte sociale antituberculeuse sentent, combien la nouvelle méthode de diagnostic précoce dont il s'agit, va leur être précieuse pour sélectionner ces enfants, nés de parents tuberculeux, mais encore sains eux-mêmes, qu'il est si urgent de soustraire à la contagion, en les plaçant à la campagne chez les paysans indemnes de toute tare! l'ophtalmoréaction fournira, à cette oeuvre admirable fondée par le regretté Grancher, ce qui lui manquait: elle lui permettra d'affirmer la non-existence de lésions tuberculeuses chez ses pupilles. Elle permettra aussi de diriger tout de suite vers les sanatoriums marins ou vers l'établissement d'Ormesson les jeunes enfants chez lesquels elle aura révélé l'existence de lésions latentes ou insonpçonnées cliniquement. On comprend sans peine l'immense bénéfice social qui résultera forcément de la promptitude avec laquelle des soins éclairés les entoureront!"

Ein Teil dieser Hoffnungen wird in Erfüllung gehen, sowie der Menschheit. die zur Bekämpfung der Tuberkulose genügenden Geldmittel zur Verfügung stehen werden.

Schon heute werden die meisten Krankenhauspatienten der Untersuchung mit den Lokalreaktionen unterworfen. In der Schule wird die Isolierung der Reagierenden und das Verbringen dieser in Waldschulen und Heilstätten und vor allem in Seehospize die Verbreitung der Tuberkulose in der Schule unterbinden.

Unsere Gesetzgebung, die keine Pflicht-Familienversicherung kennt, wirkt der Verwertung der Reaktionen zur Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit in gewissem Sinne entgegen. Ich hatte verschiedene Konferenzen mit dem als Hygieniker geschätzten Geschäftsführer der Kaufleutekrankenkasse Albert Cohn, dessen Bestrebungen auf die Bekämpfung der Tuberkulose gerichtet ist und dessen Bemühungen die Schaffung der ersten Lungenheilstätte einer Krankenkasse zu danken ist. Es liess sich bei dem heutigen Stand der Krankenkassengesetzgebung kein Weg finden, um der Ausbreitung der Tuberkulose in den Familien eines erkrankten Mitgliedes entgegenzuwirken.

In grösserem Massstab sind diese Pläne, die Reaktionen zur Bekämpfung der Tuberkulose zu verwenden, von Calmette (44a) im dispensaire antituberculeux Emile-Roux in Lille angewandt worden. Die Kinder in den Familien, in denen offene Tuberkulose vorhanden war, wurden mit der Konjunktivalreaktion geprüft und bei positivem Ausfall auch dann, wenn klinisch keine Erkrankung

[1]) cf. jedoch Abschnitt über die Wiederholung der Konjunktivalreaktion.

nachzuweisen war, von der Familie getrennt, in eine Art Ferienkolonie aufs Land gebracht. Dort wird die Reaktion alle 2—3 Monate wiederholt und erst, wenn ein negativer Ausfall das Fehlen aktiver Tuberkulose anzeigt, kommen die Kinder zu ihren Familien zurück, wo ihnen die erworbene Immunität (im Sinne unserer Ausführungen auf S. 280—287 und S. 310—314) gegen Reïnfektionen Schutz verleihen soll.

Diese Bestrebungen sind in höchstem Masse zu begrüssen, nur kann die wiederholt angestellte Konjunktivalreaktion nicht dazu benutzt werden, die Heilung einer aktiven Tuberkulose zu konstatieren. Es sind bei diesem Vorschlag die Erfahrungen der Reïnstillationsreaktionen (s. o.) nicht in Rechnung gezogen worden.

In der Gewerbehygiene werden die Lokalreaktionen eine Rolle spielen und wichtige Aufschlüsse über die Tuberkuloseverbreitung im Volke geben.

Gegen die Anwendung der Reaktionen wird das Bedenken geltend gemacht, es würde durch die zu empfindlichen Kutanreaktionen eine Tuberkulosefurcht bei jedem Schnupfen usw. ausgelöst werden und die Hypochondrie furchtbare Blüten treiben. Bedauerlicherweise sind derartige Ausführungen sogar in die Tagespresse übergegangen und unwidersprochen geblieben, da die Tagespresse nicht der geeignete Platz ist, um über wissenschaftliche Streitfragen zu diskutieren.

Diese Bedenken sind aber absolut nicht stichhaltig, da man mit derselben Begründung die Unterdrückung der Nägelischen Statistik über die Verbreitung der Tuberkulose fordern könnte. Wenn es bekannt wird, dass die Mehrzahl der Menschen eine tuberkulöse Infektion erfolgreich bestanden hat, so ist diese Erkenntnis durchaus nicht geeignet, **Tuberkulosefurcht** zu erregen, sondern vielmehr berufen, den Vorteil hygienischer Massnahmen in das rechte Licht zu setzen.

Auch nach Blümel und Clarus sind diese Befürchtungen nicht zutreffend, da die Lokalreaktionen nicht empfindlicher als die Methode der subkutanen Injektion sind, die Konjunktivalreaktion sogar viel seltener positiv ausfällt. Nach ihnen herrscht zurzeit im Publikum — in Ärzte- wie in Laienkreisen — der Lungentuberkulose gegenüber keine Tuberkulosefurcht, sondern ein Optimismus von dem sie als Heilstättenärzte (in Görbersdorf) zahlreiche Beispiele anführen könnten, und der mindestens ebenso verhängnisvoll ist als der ehemals herrschende Pessimismus.

An zahlreichen Fällen meiner Privatpraxis habe ich ferner gesehen, dass die Reaktionen durchaus nicht immer im Sinne der Verbreitung der Tuberkulosefurcht wirken müssen. Eine ganze Reihe von Patienten habe ich beruhigen können, dass für ihre Befürchtungen nicht der geringste Anhaltspunkt vorliegt.

Wer aber eine positive Konjunktivalreaktion aufweist, dessen Befürchtungen sind nicht als hypochondrische zu bezeichnen, sondern

er hat allen Grund, alles, was in seinen Kräften steht, zu seiner Heilung zu tun.

Wertvoll ist die Reaktion auch für die wichtigste Frage der Gefängnishygiene, für die **Gefängnistuberkulose**. Das bekannte, so überaus zahlreiche Erkranken an Tuberkulose im Gefängnis war bisher fast unerklärlich, da eine Infektion mit Tuberkelbazillen im Gefängnis selbst kaum anzunehmen ist[1]). Nach unseren Befunden über das unvermutet häufige Vorkommen latenter Tuberkulosen wird die Gefängnistuberkulose ohne weiteres verständlich. Unter dem Einfluss der Gemütsdepression ist eine latente Tuberkulose wieder aufgeflammt und akut geworden. Es wäre wichtig, wenn Gefängnisärzte an Gefangenen bei der Einlieferung und dann in halbjährlichen Abständen die Reaktion anstellten. Der Beweis der Richtigkeit unserer Vermutungen würde durch diese Untersuchung überaus schlagend erbracht werden und die Wichtigkeit des Einflusses äusserer Verhältnisse auf den Verlauf der Tuberkulose bewiesen werden. Es würde dies voraussichtlich zu einer Verbesserung der Gefängnishygiene führen.

Die Bedeutung der Lokalreaktionen für militärische Verhältnisse, spez. für die Aushebung.

Gegen die Anwendung der Lokalreaktionen für militärische Zwecke sind eine Reihe von Bedenken geltend gemacht worden, die wir zuerst einer Besprechung unterziehen wollen.

Die Tatsache, dass gesetzlich die Anstellung der Probe bei der Aushebung auf Schwierigkeiten stösst, weil die Mannschaften nach einer Stunde wieder entlassen sein sollen, könnte auf die Dauer die Anwendung der Probe nicht verhindern, weil eine Abänderung dieser Bestimmungen nicht unmöglich ist, wenn das allgemeine Wohl es erfordert. Denn es liegt sowohl im Interesse der Allgemeinheit, wie des Auszuhebenden, dass, soweit es unsere diagnostischen Methoden zulassen, keine Tuberkulösen ins Heer eingestellt werden.

Die Anstellung der Reaktionen bei Soldaten hat neben der ärztlichen, diagnostischen Bedeutung auch eine militärische. Sie erlaubt es, festzustellen, wie viel latente und aktive Tuberkulosen bei einem bestimmten Aushebungsmodus sich in einem Heere finden. Für uns hätte ein besonderes Interesse der Vergleich des deutschen Heeres mit dem französischen. Es ist bekannt, dass Frankreich infolge seiner geringeren Bevölkerungszahl seit längerer Zeit seine Aushebung weniger rigoros gestalten muss, als Deutschland.

[1]) Nach Drossbach (Friedr.-Blätter f. ger. Med. 57. J. 1906. S. 321) ist die Gesamtsterblichkeit in den bayerischen Strafanstalten niedriger, als in der freien Bevölkerung, trotzdem die Sterblichkeit an Tuberkulose um ein Mehrfaches höher.

Es liegen bisher folgende Berichte vor. Simonin (Sem. méd. 1907, S. 575) fand im Lazareth (also bei erkrankten Soldaten) in 40% konjunktivale Reaktion auf Tuberkulin.

Er glaubt mit der Reaktion eine Reihe unklarer Krankheitsbilder: prämonitorische Dyspepsien, dunkle Tachycardien etc. aufklären zu können.

Es wurde mir bei einer Besprechung auf der Medizinalabteilung des preuss. Kriegsministeriums entgegengehalten, dass gegen die militärische Verwendung der Konjunktivalreaktion, besonders bei der Aushebung die Möglichkeit einer Simulation spräche, da eine leichte Konjunktivitis ohne Mühe artefiziell erzeugt werden könne.

Es ist diese Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen.

Gegen Simulation schützt aber zunächst die gleichzeitige Anstellung der Kutanreaktion. Ist diese negativ, so wird man u. U. an die Möglichkeit einer Simulation bei einer positiven Konjunktivalreaktion denken können. Man soll ja ausserdem niemand allein auf die Konjunktivalreaktion hin vom Militärdienst freilassen, sondern ein positiver Ausfall soll dazu Veranlassung geben, dass der Auszuhebende so gründlich klinisch untersucht wird, (wie dies bei jedem Mann eben nicht möglich ist), und dass der trotz positiver Konjunktivalreaktion Ausgehobene dauernd in ärztlicher Beobachtung bleibt.

Ist der Verdacht auf Simulation dringend, so ist es möglich, die positive Konjunktivalreaktion durch subkutane Tuberkulininjektionen zu kontrollieren. Ein negativer Ausfall würde einen objektiven Anhalt für den Verdacht auf Simulation geben.

Es ist weiter auch in Frankreich der Einwand gemacht worden, man dürfe am Heer nicht experimentieren (Delorme). Über das Experiment ist die Konjunktivalreaktion hinaus. Die Feststellung einer tuberkulösen Erkrankung im Beginn liegt ja durchaus im Interesse des Mannes selbst, besonders dann, wenn er bei negativem klinischen Befund auf Simulation verdächtig ist. Man braucht daher, genau wie bei Zivilpatienten, die Reaktion nur anzustellen, wenn der Soldat dagegen keinen Widerspruch erhebt, resp. seine Zustimmung erklärt.

Ferl, ein österreichischer Militärarzt kam im 2. k. k. Garnisons-Spital (Wien. klin. Wochenschr. 1908: Der Wert und die Bedeutung der Ophthalmo-Reaktion mit besonderer Rücksichtnahme auf die militärischen Verhältnisse) zu folgendem Resultat: Er fand positive Reaktion bei Tuberkulose (32 Fälle) in 84,3%, von den 5 negativen zeigten 2 starke Kachexie, 3 weitere waren ohne Tuberkelbazillen), positive Reaktion bei Suspekten fand er (48 Fälle) in 62,5%, positive Reaktion bei Gesunden (70 Fälle) in 7,1%, von diesen hatten zwei früher Hämoptoe oder Spitzenkatarrh gehabt. Er kommt zu folgenden Schlüssen:

„Die Ophthalmo-Reaktion besitzt einen eminent diagnostischen Wert. Die Nebenerscheinungen sind keineswegs derartig dass sie uns hindern könnten, das Verfahren zur Diagnose der Tuberkulose zu benützen. Welch immensen Wert die Stellung der Diagnose auch für den Militärarzt hat, braucht nicht weiter er-

örtert zu werden. Zur Zeit der Konstatierungen, wo alle Anstalten mit Leuten überfüllt sind, ist es jedenfalls sehr vorteilhaft, ein Mittel zu besitzen, mit dem man in höchstens 48 Stunden eine Diagnose mit ziemlicher Sicherheit stellen kann, wozu man sonst Tage, ja Wochen braucht und endlich den Mann doch als dienstuntauglich entlassen muss. Welch ein Vorteil die Diagnose Tuberkulose für den Mann selbst besitzt, ist jedermann einleuchtend. Der Mann kann einer eventuellen Heilung zugeführt werden, und seine Umgebung wird vor ihm als Infektionsträger zu einer Zeit geschützt, wo sein Zustand noch kein solcher ist, dass er schädlich auf sie einwirken könnte. Ob die Ophthalmo-Reaktion nicht vielleicht allgemein beim Militär als Tuberkulose-Diagnostikum einzuführen wäre, das werden die weiteren Nachuntersuchungen ergeben."

Die Benützung der Reaktion für militärische Zwecke, besonders bei der Aushebung würde verhindern, dass, wie es jetzt geschieht, Tuberkulöse ins Heer und in die Marine eingestellt werden; bei letzterer ist bekanntlich die Tuberkulosesterblichkeit eine recht beträchtliche. Gleichzeitig wird sich auf diese Weise entscheiden lassen, ob während der Dienstzeit Tuberkulose entsteht oder ob es sich um ein durch die unvermeidlichen Strapazen bedingtes Aufflackern bestehender Tuberkulose handelt.

Aber noch viel Wichtigeres könnte auf diese Weise erzielt werden. Nach den Verfügungen des Reichskanzlers, des Preussischen und Württembergischen Kriegsministers sollen „für die vorbeugende Krankenpflege im Interesse des Betroffenen, wie des allgemeinen Volkswohls die eines Heilverfahrens bedürftigen Leute den für eine weitere Fürsorge in Betracht kommenden Stellen bekannt gegeben werden". (Deutsches Zentr. Komitee z. Bekämpf. der Tuberk, 1907, S. 64—71.)

Durch diese Organisation würde bei Benutzung der Konjunktivalreaktion in bisher nicht geahntem Umfange eine Frühdiagnose ermöglicht und damit ein grosser Fortschritt in der Tuberkulosebekämpfung erzielt werden können.

Die Anwendung der Reaktionen für die Lebensversicherungs-Gesellschaften.

In der vorigen Auflage hatte ich nur auf die Möglichkeit der Anwendungen der Reaktionen für die Lebensversicherungen hingewiesen, da der diesen Anstalten aus der Verwendung der Reaktionen erwachsende Vorteil sehr offensichtlich ist und im allgemeinen von diesen schnell alles in Anwendung gezogen zu werden pflegt, was einen Vorteil verspricht.

Wider Erwarten ist dies jedoch nicht geschehen. Ein mit den Usanzen Vertrauter gab mir hierfür folgende Erklärung. Die Prämien der Lebensversicherungen sind auf ein gewisses, genau berech-

netes Risiko berechnet. Bei dem gegenwärtigen Risiko reussieren die Gesellschaften sehr gut und sie haben kein Interesse daran, die Zahl der für die Aufnahme in Betracht kommenden Individuen, weiter zu beschränken.

Diese sehr plausible Erklärung leidet aber an dem Irrtum, dass durch Anwendung der Reaktionen — vor allem käme natürlich die konjunktivale in Betracht — die Zahl der Aufnahmefähgen nicht vermindert würde. Es würden zwar einige schlechten Risiken ausscheiden, dafür aber eine ganze Reihe anderer, jetzt abgelehnter Risiken aufnahmefähig werden.

Es ist so der Vorteil der Versicherungsgesellschaften, sich dieser Methoden ausgiebig zu bedienen; sollten sie es nicht von selbst tun, wird bei der bestehenden Konkurrenz der Zwang hierzu von den Versicherten ausgehen, die keine Veranlassung haben, auf ihre Kosten ungünstige Risiken mit zu tragen.

Am wünschenswertesten würde es sein, wenn die Lebensversicherungen die Reaktionen in Anwendung brächten, ohne — zunächst wenigstens — die Aufnahme von anderen als den bisher geltenden Kriterien abhängig zu machen. Die wichtigen Fragen der diagnostischen Bedeutung einer positiven Konjunktivalreektion beim scheinbar Gesunden und der prognostischen Bedeutung der Reaktionen wären dann in wenigen Jahren zur Entscheidung gebracht, da kein anderes Material in gleicher Weise die Verfolgung der weiteren Lebensschicksale möglich macht, wie das der Lebensversicherungen. Den grössten Vorteil würden jedoch von diesem Vorgehen schon nach wenigen Jahren die Lebensversicherungsanstalten selbst haben.

Die Bedeutung der lokalen Tuberkulinreaktionen für die Heilstättenfrage.

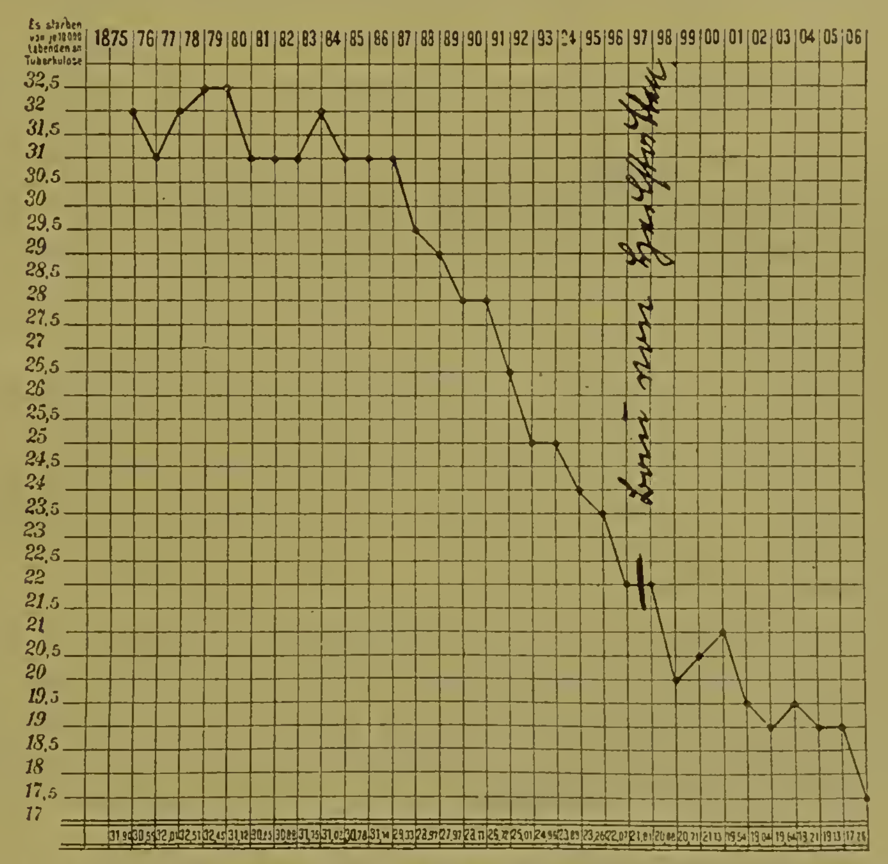
Die Anwendung der konjunktivalen Methode für Heilstätten, speziell für die Auswahl der Heilstättenpatienten.

Es verbreitet sich in immer weiteren Kreisen die Anschauung, dass die in Heilstätten erzielten Erfolge noch keine besonders befriedigenden sind; besonders dann, wenn man nicht die Heilung einzelner Individuen ins Auge fasst, sondern die Frage vom Standpunkt der Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit betrachtet. Denn nur wenigen wird es heute noch glaubwürdig erscheinen, dass die Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit, die in Deutschland erfreulicherweise zu konstatieren ist, mit der Errichtung der Heilstätten in kausalem Zusammenhang steht; es ist zu fürchten, dass, wenn infolge wirtschaftlicher Notstände und aus sonstigen Ur-

sachen die soziale Lage weiterer Bevölkerungsklassen, speziell auch die Volksernährung, sich wieder ungünstiger gestaltet, eine neu einsetzende Zunahme der Tuberkuloseerkrankungen den Beweis liefern wird, dass die auf die Heilstätten gebaute Rechnung eine falsche war.

Auch in Deutschland setzt die Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit vor der Errichtung der Heilstätten ein.

Besonders deutlich werden die in Betracht kommenden Verhältnisse an der Kurve der Tuberkulosesterblichkeit, den absoluten und



Kurve nach B. Fränkel über die Tuberkulosemortalität in Preussen.

relativen Zahlen in Preussen, welche B. Fränkel in seinem Vortrag in der Berliner medizinischen Geschichte 1908 angeführt hat.

Aus ihr geht hervor, dass unabhängig von der Errichtung der Heilstätten die Tendenz der Kurve nach unten geht, und dass ferner die Landbevölkerung in mindestens gleicher Weise beteiligt ist, wie die städtische.

Auch in New-York, wo die Heilstättenbewegung jetzt im ersten Anfang steht, ist durch allgemeine hygienische Massnahmen die Sterblichkeit sehr wesentlich von 85 auf 35 (von 10000 Lebenden) heruntergegangen.

Auch Koch (Londoner Kongress) glaubt nicht an einen direkten Einfluss der Heilstätten auf die Verminderung der Tuberkulosesterblichkeit, ebensowenig Cornet, beide aus rein zahlenmässigen Erwägungen: In den Heilstätten werden jährlich ca. 20000 Individuen behandelt und bei ca. 4000 tritt Verschwinden der Tuberkelbazillen durch die Behandlung ein. Gegenüber ca. 226000 Tuberkulösen mit Bazillen, die in Deutschland als vorhanden anzunehmen sind, können die 4000 gar nicht in Betracht kommen. (Mit 226000 ist übrigens die Zahl der Tuberkulösen in Deutschland sicher unterschätzt.)

Man kann heute wohl die Heilstätten nicht wieder aufgeben, weil sie eine Institution der Humanität darstellen. Sie bilden ein Gegengewicht gegen die sicher kommenden Tuberkuloseinvalidenhäuser, die das Interesse der Allgemeinheit als Schutzmittel gegen Infektion vertreten, während die Heilstätte dem Einzelindividuum dient, dessen Sehnsucht natürlich die Heilung ist. Die Aufhebung der Heilstätten würde auch bedeuten, dass wir die Hoffnung aufgegen haben, auch in der Zukunft einmal ein Heilmittel gegen Tuberkulose zu finden.

Die aus den Heilstätten veröffentlichten Heilungsresultate imponieren ja als günstige und haben sich gegen früher anscheinend wesentlich verbessert. Es hängt dies mit der Bewegung zusammen, fortgeschrittene Fälle von den Heilstätten fernzuhalten und die Frühdiagnose der Tuberkulose soweit auszubilden, dass nur Initialfälle in die Heilstätten kommen.

Es ist dies ein Ziel, das selbstverständlich allergrösste Billigung verdient und dessen Förderung gerade das vorliegende Werk gewidmet ist; allerdings sind diese Bestrebungen nur unter der Voraussetzung der Unterstützung wert, dass tatsächlich nur Fälle von **aktiver** Tuberkulose in die Heilstätten kommen, wenn auch in initialster Form.

Davon ist aber zur Zeit in keiner Weise mehr die Rede; es geht aus dem vorliegenden Material mit Sicherheit hervor, dass zahlreiche Nichttuberkulöse und noch zahlreichere Individuen mit inaktiver Tuberkulose sich in den Heilstätten befinden.

Eine Reihe von Heilstättenärzten verwahren sich dagegen, dass sie auf Grund einer positiven Subkutanreaktion Patienten als geeignet zur Heilstättenaufnahme erachten.

Es ist dies eine Konzession an die immer mehr sich verbreitende Erkenntnis, dass eine positive Subkutanreaktion keine aktive Tuberkulose beweist. Aber die Konzession bleibt auf halbem Wege stehen, da z. B. eine Spitzendämpfung in Verbindung mit positiver Subkutanreaktion ebenfalls nicht aktive Tuberkulose beweist, und doch zur Heilstättenaufnahme diese Symptome für genügend angesehen werden.

Zusammenstellung nach B. Fränkel über die Tuberkulosemortalität in Preussen von 1875—1906.

Jahre	An Tuberkulose Gestorbene									Auf 10000 Lebende starben an Tuberkulose								
	Staat			Stadtgemeinden			Landgemeinden			Staat			Stadtgemeinden			Landgemeinden		
	männl.	weibl.	zusammen	männl.	weibl.	zusammen	männl.	weibl.	zusammen	männl	weibl.	zus.	männl.	weibl.	zus.	männl.	weibl.	zus.
1875	45151	36971	82122	17547	12989	30536	27604	23982	51586	35,78	28,55	31.90	—	—	—	—	—	—
1876	43723	36047	79770	18072	13442	31514	25651	22605	28256	34,41	27,59	30,95	41,19	30,23	35,81	30,83	27,17	28,43
1877	46027	37742	83769	19000	14324	33324	27027	23418	50445	35,68	28,44	32,01	—	—	—	—	—	—
1878	47225	39069	86294	19884	14649	34533	27341	24420	51761	36,09	29,02	32,51	—	—	—	—	—	—
1879	47289	40005	87294	19930	14996	34926	27359	25009	52386	35,68	29,34	32,46	—	—	—	—	—	—
1880	45589	39306	84895	19340	15198	34538	26249	24108	50357	33,98	28,35	31,12	—	—	—	—	—	—
1881	45315	39048	84363	19162	15039	34201	26153	24009	50162	33,74	28,13	30,89	40,08	30,53	35,23	30,29	26,86	28,55
1882	45764	39595	85359	19766	15348	35114	25998	24247	50245	33,66	28,19	30,88	—	—	—	—	—	—
1883	47626	41211	88837	21119	16205	37324	26507	25006	51513	34,61	28,99	31,75	—	—	—	—	—	—
1884	47090	40666	87756	20991	16248	37239	26099	24418	50517	33,84	28,29	31,02	—	—	—	—	—	—
1885	47402	40654	88056	21107	16210	37317	26295	24444	50739	33,66	27,95	30,76	—	—	—	—	—	—
1886	47560	40723	88283	21310	16162	37472	26250	24561	50811	34,19	28,20	31,14	41,14	30,07	35,50	30,12	27,14	28,60
1887	45529	38595	84124	20157	15179	35336	25372	23416	48788	32,35	26,42	29,33	—	—	—	—	—	—
1888	44845	39264	84109	20025	15371	35396	24820	23893	48713	31,42	26,52	28,92	—	—	—	—	—	—
1889	44160	38369	82529	20287	15475	35762	23873	22894	46767	30,48	25,55	27,97	—	—	—	—	—	—
1890	45033	39053	84086	20635	15473	36108	24398	23580	47978	30,65	25,65	28,11	—	—	—	—	—	—
1891	42553	37598	80151	19889	15171	35060	22664	22427	45091	28,90	24,62	26,72	34,37	25,29	29,75	25,42	24,23	24,82
1892	40400	35761	76161	18614	14388	33002	21786	21373	43159	27,02	23,08	25,01	—	—	—	—	—	—
1893	41386	35591	76977	19608	14661	34269	21778	20930	42708	27,32	22,68	24,96	—	—	—	—	—	—
1894	39808	34848	74656	18877	14405	33282	20931	20443	41374	25,92	21,93	23,89	—	—	—	—	—	—
1895	39675	34077	73752	19039	14341	33380	20636	19736	40372	25,45	21,14	23,26	—	—	—	—	—	—
1896	37870	32503	70373	18234	13594	31828	19636	18909	38545	24,17	20,03	22,07	28,73	20,57	24,57	21,12	19,69	20,39
1897	37573	32807	70380	18117	13947	32064	19456	18860	38316	23,70	19,98	21,81	—	—	—	—	—	—
1898	35283	30277	65560	17304	13036	30340	17979	17241	35220	21,99	18,23	20,08	—	—	—	—	—	—
1899	36985	31423	68408	18394	13997	32391	18591	17426	36017	22,79	18,70	20,71	—	—	—	—	—	—
1900	37984	32618	70602	19106	14672	33778	18878	17946	36824	23,14	19,19	21,13	—	—	—	—	—	—
1901	36290	31155	67445	18952	14281	33233	17338	16874	34212	21,35	17,78	19,54	26,00	18,89	22,38	16,97	17,91	17,43
1902	35769	30957	66726	18485	14412	32897	17284	16545	33829	20,72	17,41	19,04	—	—	—	—	—	—
1903	37114	32935	70049	18918	15217	34165	18166	17718	35884	21,18	18,26	19,64	—	—	—	—	—	—
1904	36448	32878	69326	19388	15791	35179	17060	17087	43147	20,49	17,96	19,21	25,56	20,07	22,77	16,72	16,38	16,55
1905	36626	33697	70323	19592	16380	35972	17034	17317	34351	20,21	18,08	19,13	—	—	—	—	—	—
1906	33449	31010	64459	18156	15205	33361	15293	15805	31098	18,15	16,39	17,26	21,87	17,71	19,76	15,11	15,29	15,20

Eine Reihe von Heilstättenärzten benutzt die Subkutanmethode zur Kontrolle ihrer klinischen Untersuchungsbefunde. Wie ist dies aber möglich, wenn nachgewiesen ist, dass die Subkutanprobe bei ganz inaktiver Tuberkulose positiv ausfällt?

Die auch von verschiedenen Heilstättenärzten, die an anderer Stelle dieses Werkes zitiert sind, immer wieder aufgestellte Forderung, man solle keine inaktiven Tuberkulösen aufnehmen, hat doch nur dann einen Sinn, wenn hiergegen häufig gefehlt wird.

Von Interesse in diesem Zusammenhang ist auch der Ausspruch von Liebe (Brauers Beitr., Bd. 8, Heft 2, p. 152), „Hiermit hängt ja auch die oft beklagte Tatsache zusammen, dass Leute, die wir in der Heilanstalt als tuberkulös krank, arbeitsunfähig haben, vom Militärarzt als tauglich ausgehoben werden". Diese Tatsache an sich würde nichts beweisen, wohl aber die Tatsache, dass sie den Anstrengungen des Dienstes gewachsen sind. Ganz analoge Erfahrungen stehen uns an Patienten zur Verfügung, die einmal und mehrmals Insassen von Heilstätten gewesen sind.

Es wollen doch, so darf man annehmen, die Vertreter beider Anschauungen die Wahrheit zum Zwecke der Bekämpfung der Tuberkulose. Man soll daher die Frage cum studio, aber sine ira behandeln. Diesen Zielen entspricht es aber wenig, wenn man versucht, von neuem, wie es geschehen ist, die Untersuchung der Heilstätten gegen die der Krankenhäuser auszuspielen.

Das Melsunger Material, das ich speziell hier analysiert habe, ist scheinbar kein Ausnahmematerial, sondern in vielen Heilstätten finden sich ganz analoge Verhältnisse. In der Engelmannschen Statistik finden sich z. B. unter 6273 Patienten in **66,3** % keine Tuberkelbazillen. In der Heilstätte Grabowsee hatten z. B. 1817 im Jahre 1904 Entlassenen nur 32,6 % Auswurf mit Bazillen, 67,4 % keine Bazillen, davon 22,2 % überhaupt keinen Auswurf. (Jahresbericht des Heilstättenwesens vom Roten Kreuz für 1904.)

Von 477 vom 21. X. 1907 bis 30. IX. 1908 in Müllrose (Chefarzt Dr. Ulrici) Behandelten waren 102 im III. Stadium, also z. T. für Heilstättenbehandlung nicht geeignet wegen zu stark fortgeschrittener Prozesse, andererseits aber waren **123** dort, bei denen der Chefarzt sich nicht entschliessen konnte, sie als Tuberkulöse des I. Stadiums zu bezeichnen, obwohl er selbst zugibt, die Diagnose „Lungentuberkulose des I. Stadiums" in relativ weiten Grenzen zu stellen (Mündliche Mitteilung).

Es ist diese Form der Auswahl der Heilstättenpatienten, die eine das Mass überschreitende Reaktion darstellt, eine Folge der früheren Misserfolge der Heilstättenbehandlung, welche die Hamelsche Statistik (Tuberkulosearbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt 1904, Heft 2) aufgedeckt hat. Von den seinerzeit bearbeiteten 2685 Patienten waren beim Austritt aus der Heilstätte zwar 77 % arbeitsfähig, scheinbare

klinische Heilung wurde aber nur in 7,3 % erzielt, vollständige Heilung nur in 1,3 %. Auch ganz neuerdings hat sich Koch (Stockholm, Nobelpreisvortrag) dahin ausgesprochen, dass die 70 % „Heilungen" tatsächlich keine Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit bedeuten (die bei der Mehrzahl der heute zur Aufnahme kommenden überhaupt schon noch bei der Aufnahme vorhanden ist) und die Mehrzahl doch schliesslich noch der offenen Tuberkulose später zum Opfer fällt.

Das an sich berechtigte Bestreben, die Resultate der Behandlung günstiger zu gestalten, hat zu einer Erweiterung der Frühdiagnosenstellung geführt, die den Tuberkelbazillus ausschaltete, weil er nicht früh genug eine Diagnosenstellung gestattet. Seitdem ist es aber nicht mehr möglich zu unterscheiden, ob eine aktive oder latente Tuberkulose vorliegt. cf. auch den Abschnitt die subkutane Tuberkulininjektion.

[Es wird vielfach, so auch von Schröder und mir (Brauers Beitr., Bd. 8, Heft 2), der Begriff latente Tuberkulose synonym mit inaktiver gebraucht, weil meist latente Tuberkulose inaktiv ist. Röpke ist zum Teil im Recht, wenn er darauf hinweist, dass dies falsch ist, da es eine latente (im Sinne von nicht nachweisbare) Tuberkulose gibt, die aktiv ist. Ich hatte früher latente Tuberkulose in dem Sinne einer Tuberkulose gebraucht, die keinerlei Erscheinungen macht, wobei die Gleichsetzung mit inaktiv immerhin Berechtigung hat.

Um nicht durch Nomenklaturschwierigkeiten die Verständigung noch mehr zu erschweren, akzeptiere ich für meine Person die Röpkesche Nomenklatur.]

Auch die Kliniker fangen an, diese, sich aus den Reaktionsergebnissen geradezu aufdrängende Schlussfolgerungen zu ziehen. Man braucht nur den Vortrag von Grotjahn: Die Krisis in der Heilstättenbewegung 1907 und die an den Vortrag von B. Fränkel in der Berl. Ges. 1908 sich anschliessende Diskussion durchzusehen, um über die Stimmung ein Urteil zu gewinnen. Besonders Erwähnung verdient z. B. Frankenburger in Nürnberg (Münch. med. Wochenschr. 1908, Heft 17 und 18), der den Kernpunkt trifft, wenn er schreibt: „Für die Aufnahme in den Heilstätten darf nicht die Rücksicht auf die Erfolgsstatistik massgebend sein, sondern nur der für den einzelnen Fall zu erwartende Nutzen. Die Kranken des I. Stadiums, vor allem aber die Tuberkuloseverdächtigen und die Träger latenter Tuberkulosen können der Heilstättenbehandlung zumeist entraten. Diesen kann bei ambulanter Behandlung durch Aufenthalt in Tages-Walderholungsstätten, durch Verschaffung hygienischer Schlafgelegenheit in der Wohnung, durch sonstiges Eingreifen der Fürsorgetätigkeit gleicher Erfolg gebracht werden." Dass dieser Autor für diese freimütige Äusserung sehr lebhaften persönlichen Angriffen ausgesetzt war, braucht bei der persönlichen Engagierung vieler Heil-

stättenärzte in dieser Frage nicht Wunder zu nehmen. Im wesentlichen hat übrigens Schröder auf der 4. Tuberkuloseversammlung den gleichen Standpunkt vertreten und Ulrizi-Müllrose hat sich mit grosser Deutlichkeit (Med. Reform 1908) im gleichen Sinn geäussert.

Selbst auf die Gefahr hin, die Statistik scheinbar zu verschlechtern, dürfen nur **aktive** Tuberkulosen in Heilstätten Aufnahme finden. Die Schwierigkeit liegt nun darin, dass fast alle Heistättenärzte in der Theorie diese Forderung anerkennen und nur der Ansicht sind, bei ihnen befinden sich keine inaktiv Tuberkulösen (cf. Schröder, Brauers Beitr., Bd. 8, Heft 2 „nur aktive Formen der Phthise gehören in die Heilstätten“).

Die Klärung der Frage, **wer ist aktiv tuberkulös,** ist das gegenwärtige Hauptproblem der Tuberkuloseforschung. Nach meiner Ansicht vermag hierbei die Konjunktivalreaktion wertvolle Dienste zu leisten, um so wertvollere, als es kein anderes frühdiagnostisches Mittel, das nur aktive Tuberkulose anzeigt, gibt.

Die Anwendung der Methode für die Auswahl der Heilstättenpatienten würde zweierlei günstige Folgen haben:

1. Es würden die Patienten, die eine inaktive Tuberkulose haben, nicht in die der Natur der Sache nach teuren Heilstätten kommen. Solche Individuen sind nicht als eigentlich krank zu bezeichnen. Es ist ihre Aufnahme in Heilstätten schon darum nicht möglich, weil dann 60—70 % der gesamten Bevölkerung in Heilstätten untergebracht werden müssten. Wenn man alle Individuen aufnimmt, die auf subkutane Tuberkulininjektion eine Reaktion aufweisen, so würde diese Zahl erreicht werden, da die Subkutanreaktion wohl spezifisch für die vorhandene Tuberkulose ist, aber ebenso wie die Kutanreaktion auch bei inaktiver Tuberkulose positiv ausfällt. Die täglichen ärztlichen Visiten im Heilstättenbetrieb machen aus solchen Leuten mit inaktiver Tuberkulose Hypochonder; es ist andererseits natürlich sehr wünschenswert, dass auch für Leute mit inaktiver Tuberkulose etwas getan wird; aber die Unterbringung in Heilstätten ist nicht der richtige Weg, wie Frankenburger sehr richtig sagt, sondern die Überweisung in Walderholungsstätten etc., in denen am besten derartige Individuen etwas Arbeit als Entgelt und zur Deckung eines Teils der Kosten zu leisten hätten[1]). Es ist dieser Erholungsaufenthalt auch erwünscht von dem Standpunkt, dass für jedes Individuum, das in der Grossstadt zu leben genötigt ist, ein jährlicher

[1]) Dosierte Arbeit als Therapie empfiehlt Liebe sogar für die eigentlichen Lungenheilstätten (cf. Vorlesungen etc. München, Lehmann, 1909).

Landaufenthalt angebracht ist, besonders aber bei Individuen mit inaktiver Tuberkulose, um ein event. Aufflackern der Tuberkulose zu verhindern.

2. Würden die Resultate der Heilstätten in Wirklichkeit gebessert werden. Scheinbar würde natürlich eine ausserordentliche Verschlechterung eintreten, denn es würden auf diese Weise die Nichttuberkulösen und die inaktiv Tuberkulösen entfernt werden, die natürlich das Rückgrat der heutigen günstigen Heilstättenstatistik bilden. Aber denken wir doch daran, dass die Überfüllung der Heilstätten mit Patienten ohne aktive Tuberkulose die notwendige Reaktion dagegen vorstellt, dass eben früher bei der anderen Auswahl der Patienten keine irgendwie in Betracht kommenden Heilerfolge erzielt werden konnten. Die Konjunktivalreaktion gibt uns aber gegen früher die Möglichkeit, die Fälle mit beginnender aktiver Tuberkulose frühzeitiger in die Heilstätten hinein zu bekommen,. eine Möglichkeit der Frühdiagnose, von der bisher leider nicht der geringste Gebrauch gemacht worden ist, obwohl z. B. Wassermann seiner prinzipiellen Übereinstimmung mit dieser Anwendung der Konjunktivalreaktion in der Praxis den deutlichsten Ausdruck gegeben hat. (Vorlesung über Immunität an der Universität Berlin, ferner in dem Vorwort, das diesem Werke vorausgeht und im Berliner Tageblatt, Abendausgabe vom 9. XII. 1908.

Trotz aller Bemühungen hat in Deutschland noch keine Heilstätte nach diesen Prinzipien die Aufnahme geregelt. Bei meinem Aufenthalte in Amerika anlässlich des Internationalen Tuberkulosekongresses habe ich bei dem Vorstand und Ärztekuratorium des Montefiore Home Sanatoriums zu Bedford-Newyork Verständnis und Entgegenkommen, speziell bei Dr. Alfred Meyer-Newyork, gefunden und zur Benutzung in diesem Sanatorium einen Plan zur Verwendung der modernen Tuberkulindiagnose für Heilstättenzwecke ausgearbeitet. (S. ferner S. 353 u. f. dieses Werkes.)

Ich möchte bemerken, dass ich zunächst nicht vorgeschlagen habe, die Aufnahme in ein Sanatorium von dem Ausfall der Konjunktivalreaktion abhängig zu machen (um nicht etwa einen Fall mit aktiver Tuberkulose, der vielleicht nicht reagiert, von der Aufnahme auszuschliessen). Ich glaube aber dass auch ohne mein Zutun in nicht allzulanger Zeit kein Patient mit negativer Konjunktivalreaktion in einem Sanatorium Aufnahme finden wird, weil er, von geradezu verschwindenden Ausnahmen abgesehen, entweder nicht aktiv tuberkulös, oder aber nicht mehr heilbar ist: in beiden Fällen also kein Objekt für eine Heilstättenbehandlung darstellt. Ich habe vorläufig nur geraten, die Statistik der Fälle mit Rücksicht auf positive Konjunktivalreaktion und auf Tuberkelbazillen getrennt zu führen, damit wir endlich einmal die Möglichkeit einer Statistik über Heilstättenerfolge bekommen, die autosuggestiven Einflüssen entzogen, ein objektives Bild gibt.

Die Statistik der Lungenheilstättenerfolge.

Für eine Statistik der Heilerfolge bei Lungentuberkulösen, besonders aber für die Heilstättenerfolge fehlte es bisher an einer Grundlage. Es sollen hier nicht die Bedenken aufgeführt werden, die überhaupt gegen Statistiken bestehen. Aber abgesehen hiervon muss eine Statistik in ihren Ergebnissen wertlos sein, wenn die Heilerfolge des einen Sanatoriums nicht mit denen eines anderen (infolge verschiedenen Materials), verglichen werden können. v. Weissmayr (Tuberkul. Bd. I, Nr. 2) sagte mit Recht: „Wo jeder eine andere Sprache spricht, da ist eine Einigung nicht möglich!“ Und Ott (Hyg. Rundschau 1901, Nr. 21) äusserte sich folgendermassen: „Was bei der Durcharbeitung der einzelnen Jahresberichte (scil. der Heilstätten) zuerst auffällt, ist die ausserordentliche Verschiedenheit derselben; es sind kaum zwei zu finden, die überall von derselben Grundlage ausgehen und die ihre Statistik einheitlich bearbeitet haben.“ Dasselbe führt Heubner, Verh. d. int. Tub.-Kongr. Berlin, S. 282, u. a. an.

Und Blum (Zeitschr. f. Tub., Bd. 8, Heft 2): „Alle bislang mitgeteilten statistischen Zahlen und die daraus zu ziehenden Schlüsse sind natürlich nur mit einer gewissen Reserve zu betrachten. Denn die Statistik ist nur dann wirklich das Gesetz der grossen Zahl (Cornet), wenn die Beobachtung und Registrierung des Materiales eine gleichartige ist, was aber bezüglich der Stadieneinteilung noch keineswegs erreicht ist“.

Und was sollte eine Statistik auf solch schwankender Basis nicht alles beweisen! Erfolge und Nichterfolge der Tuberkulinbehandlung, Erfolge und Nichterfolge der Heilstättenbehandlung! Und dabei ist das Ausgangsmaterial ein so verschiedenes, dass ein Zusammenfassen der Resultate nicht möglich ist.

Um Beispiele anzuführen, waren in der Eisenbahnheilstätte Melsungen und Schreiberhau zum Beginn des 5. Jahres nach dem Heilstättenaufenthalt noch 59,63% ihrer Patienten voll erwerbsfähig, und ähnliche, sogar noch etwas günstigere Zahlen teilt Curschmann (Friedrichsheim, Baden) mit; und demgegenüber stehen Körtings Resultate an amerikanischen Soldaten (Medizinische Reform 1907, Nr. 24), der bei der Entlassung nur 7,4% bis 11,6% als geheilt ansieht (vgl. auch Gerhartz, Med. Klin. 1907, Nr. 48/49).

Und so ungleichmässig das Ausgangsmaterial, so vielgestaltig auch der Massstab, der für die Beurteilung der Heilung angelegt wurde: am häufigsten finden wir die Erfolge beurteilt nach der „Herstellung der Arbeitsfähigkeit und nach der Erhaltung derselben“. Wie vieldeutig ist aber dieser Begriff! Das Urteil Kochs über die Bedeutung der „Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit“ haben wir schon

oben angeführt. Die Verschiedenheit des Ausgangsmaterials wird sich gerade bei diesem Kriterium zur Beurteilung der Heilung ganz besonders geltend machen können. Mit diesem Begriff ist absolut nichts anzufangen. Ohne uns sonst den Hammerschen Ausführungen anzuschliessen, kann er eben mit dieser Basis der Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit als Kriterium der Heilung den Beweis führen, dass mit poliklinischer Behandlung von Lungenkranken dieselben, ja bessere Resultate erzielt werden, als mit Heilstättenbehandlung. Dies wird natürlich niemand glauben, zeigt aber, wie absolut ungeeignet ein solcher Massstab zur Beurteilung der Heilung ist.

Ich will an dieser Stelle einem bekannten Heilstättenarzte, Liebe (Brauers Beitr., Bd. 8, Heft 2, S. 143), selbst das Wort geben.

„Dagegen atmete man ordentlich einmal auf, als zur zweiten Versammlung der Tuberkuloseärzte Joel endlich einmal deas erlösende Wort fand, dass die Veränderungen im Lungenbefunde meist gar nicht so arg sichtbar sind, und dass man sich mit der sozialen Heilung des Kranken begnügen müsse." Und Ritter-Edmundsthal (Bericht der Heilstätten 1899): „Im allgemeinen wird auch bei uns, wie in anderen Heilstätten die Beobachtung gemacht, dass die objektiven Veränderungen des Lungenbefundes meist gering zu den grossen Fortschritten im Allgemeinbefinden sind."

Und Kundig (Ztschr. f. Krankenpflege 1900, Nr. 9): „Wenn wir nur den Lungenbefund als Massstab hätten herbeiziehen wollen, so würde speziell unter den Leichtkranken die Rubrik „stationär" unliebsam hohe Zahlen aufweisen. Ganz geringe Dämpfung über den Spitzen mit Veränderung der Atmung wird sich kaum ändern etc."

Ich habe diesen Ausführungen nichts zuzufügen. Sie beweisen wie die Autoren zeigen wollten, die Schwierigkeit, den Begriff „Heilung" exakt zu definieren. Aber man wird fragen dürfen, was spricht bei diesen Fällen dafür, dass sie bei der Aufnahme aktive Tuberkulose vorstellten.

Ein ungleich viel besseres Kriterium gewährt das Verschwinden der Tuberkelbazillen im Verlaufe der Behandlung. Doch um dies Kriterium anzuwenden, müssten sie beim Eintritte in die Heilstätte erst vorhanden gewesen sein. Und dies ist nach dem Mitgeteilten ja in der Mehrzahl der Fälle bei den Heilstättenpatienten nicht der Fall. Zwar ist auch das Verschwinden der Tuberkelbazillen kein Zeichen von Heilung der Tuberkulose und demnach durchaus nicht eindeutig, aber gegenüber der „Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit" ein geradezu ideales Zeichen einer stattgehabten Besserung.

Ein wie wichtiges objektives Kriterium das Verschwinden der Tuberkelbazillen vorstellt, welches, da ein Urteil erlaubt, wo sonst alle anderen Massstäbe der Kritik versagen, zeigen die folgenden Ausführungen von Köhler, (Brauers Beitr. Bd. 8, Heft 2).

Bandelier, bekanntlich ein unbedingter Anhänger der Tuberkulintherapie, hatte mitgeteilt, dass seine Kranken bei Tuberkulinbehandlung in 92% die Tuberkelbazillen verloren hätten. Köhler fügt hinzu: „Keine deutsche Heilstätte hat einen

ähnlichen Erfolg aufzuweisen, ich habe kein Recht, die Zahl für die Kottbusser Ergebnisse irgendwie anzuzweifeln. Findet sie sich dagegen in anderen Feststellungen nicht, so pflegt man sagen zu dürfen, die Ergebnisse seien anderwärts nicht bestätigt worden."

Sehr viel würde für die Statistik gewonnen sein, wenn das Aufnahmematerial nach einheitlichen Grundsätzen wenigstens in jeder einzelnen Heilstätte bearbeitet würde. Es ist dies natürlich nur möglich, wenn das Frankenburgersche Postulat Durchführung fände: „die Aufnahme in die Heilstätten soll nicht auf Grund einmaliger Untersuchung, sondern nach vorgängiger, am besten klinischer, noch besser spezialistischer Beobachtung durch eine Zentralstelle erfolgen." Für die Beurteilung der Erfolge hat auch Cornet (Zeitschr. f. Tub., Bd. 1) schon vor langem eine Zentralstelle verlangt. Es würde direkt wünschenswert sein, wenn die Patienten, die in einer Heilstätte Aufnahme finden sollen, vorher 14 Tage durch ein speziell diesem Zwecke dienendes und auf alle Untersuchungsmethoden eingerichtetes Spezialkrankenhaus hindurchgingen.

Eine solche Institution ist bei Berlin von der Landesversicherung Berlin schon eingerichtet worden, doch spielt dort noch die Subkutanreaktion die Rolle des diagnostischen Kriteriums.

Es ist dann zu wünschen, dass die Statistik über die Erfolge einmal diejenigen Patienten trennt, welche Tukerkelbazillen aufweisen, und weiter getrennt berichtet wird über diejenigen, welche a) bei vorhandenen, b) bei fehlenden Tuberkelbazillen auf 1- oder 2 %ige Alttuberkulinlösung konjunktival reagiert haben, ferner c) diejenigen, welche bei positivem Bazillenbefund negative Konjunktival- und Kutanreaktion aufweisen und schliesslich d) diejenigen, welche bei negativer Konjunktivalreaktion ohne Tuberkelbazillen nur positive Kutan- und Subkutanreaktion zeigen und daraufhin Aufnahme in einer Heilstätte gefunden haben. (Die letzte Gruppe umfasst nach meiner Anschauung die inaktiven Tuberkulösen mit den guten „Heilungsresultaten".)

Weiter wären in einer weiteren Aufstellung: Fiebernde und Nichtfiebernde zu trennen. Es würden sich bei einer so geführten Statistik sehr bald die verschiedenen Kategorien nach ihren Wiederherstellungschancen trennen lassen; eine solche Statistik würde nach meiner Anschauung zum erstenmal scharf voneinander scheiden: 1. Fälle von aktiver Tuberkulose (Tb.-Befund positiv), 2. Fälle von wahrscheinlicher aktiver Tuberkulose (Tb.-Befund negativ, aber positive Konjunktivalreaktion), 3. Fälle von inaktiver Tuberkulose (Kutanreaktion positiv. Konjunktivalreaktion und Tb.-

Befund negativ), und 4. prognostisch ungünstige Fälle von aktiver Tuberkulose (Tb.-Befund positiv, Konjunktival- oder Kutanreaktion negativ.)

Zu 2. ist zu bemerken, dass Meissen vor kurzem mit Recht darauf hingewiesen hat, dass der Begriff der geschlossenen Tuberkulose nicht mit dem der inaktiven identisch ist, und dass eine geschlossene Tuberkulose unter Umständen sehr wohl aktiv sein kann. Wir glauben, dass wir gerade durch die Konjunktivalreaktion häufig solche geschlossenen, aber aktiven Tuberkulosen auffinden und dass wir auf diese Weise gerade die therapeutisch wichtigsten Formen der aktiven Initialtuberkulose den Heilstätten zuführen würden; sollte es vorkommen, dass einmal — was durchaus noch nicht bewiesen ist — ein Nichttuberkulöser auf die Konjunktivalreaktion positiv reagiert, so ist der hierbei begangene Fehler minimal gegen den, der heute in **Hunderten** von Fällen begangen wird, in denen Individuen auf positive Subkutanreaktion und eventuelle Spitzendämpfung hin den Heilstätten überwiesen werden.

Die fast unbewusst vorhandene Anschauung, dass die bisherigen Kriterien nicht ausreichen, um eine Beurteilung der erzielten Heilerfolge zu begründen, hat zur Heranziehung der Methode geführt, die Erfolge danach zu beurteilen, ob das betreffende Individuum nach einiger Zeit auf eine subkutane Injektion von Tuberkulin reagiert oder nicht. Ein Nichtreagieren wird als Zeichen der Heilung angesehen.

Auch Behring hat bekanntlich für seine Bovovakzination die gleiche Methode zur Beurteilung der Erfolge akzeptiert (Conf. Mitulescu, Brauers Beiträge, Bd. 13, p. 267). Gegen diese Benutzung der Tuberkulinreaktion möchte ich hier einige schwerwiegende Einwände geltend machen; die ausführliche theoretische und experimentelle Begründung findet sich in dem Abschnitt über Tuberkuloseimmunität.

Die mangelnde Reaktion auf Tuberkulin ist kein Zeichen der Heilung, weil 1. mangelnde Reaktion auch bei prognostisch ungünstigen Fällen von Tuberkulose häufig vorkommt, und gerade ein signum mali ominis ist, 2. weil eine fehlende Reaktion nach einiger Zeit sich ohne Veränderung des klinischen Befindens in eine positive umwandeln kann (conf. Löwenstein) und 3. weil, wie unsere Versuche ergeben, das Ausbleiben der Tuberkulinreaktion von der Schaffung von Rezeptoren abhängig ist, welche mit der Ausheilung des eigentlichen Krankheitsherdes nicht das Mindeste zu tun haben.

Und umgekehrt ist das Vorhandensein einer subkutanen Tuberkulinreaktion kein Zeichen für nicht ausgeheilte Tuberkulose, weil sie erfahrungsgemäss — wie

mehrfach ausgeführt — bei inaktiver Tuberkulose vorkommt, resp. nach erfolgter Ausheilung noch lange Zeit fortbestehen kann.

Schema der Untersuchung für Heilstättenaufnahme und Statistik.

1. Es sind alle Patienten in das rechte Auge mit 1 %iger frischer Lösung Alttuberkulin Ruete-Enoch einzuträufeln. (Nach meiner Anschauung wären späterhin einmal die **Nicht**reagierenden in Heilstätten **nicht** aufzunehmen, weil sie entweder nicht aktiv tuberkulös oder zu progress sind, um noch Heilungschancen zu geben.)

Ausgenommen sind die Augenkranken und die von anderer Seite schon Instillierten. (Konjunktivitis ist keine Kontraindikation.)

Bei negativem Ausfall ist gleich am nächsten Tage das andere Auge mit 2- oder 3 %iger Lösung einzuträufeln.

2. Gleichzeitig ist die Kutanreaktion anzustellen und alle 8 Wochen an dem Patienten zu wiederholen.

3. Die Statistik über die Fälle mit positiver Konjunktivalreaktion ist getrennt zu führen von denen mit negativer Reaktion. Bei diesen letzteren sind die Fälle, die klinisch nicht aktiv tuberkulös sind, abzutrennen, so dass diese Kategorie nur sicher Tuberkulöse (Tb.-Befund mit negativer Konjunktivalreaktion) umfasst.

4. Des Weiteren sind die Fälle nochmals nach dem Ausfallen der Kutanreaktion mit 25 %igem Tuberkulin Ruete-Enoch zu ordnen.

Wir trennen:

1. Schnellreaktion (am 2. Tage abgelaufen),
2. Normalreaktion (4 Tage anhaltend),
3. Dauerreaktion (über 4 Tage anhaltend). Und zwar hier wieder:

   D 1. 4—7 Tage anhaltend,
   D 2. 8—12 Tage anhaltend,
   D 3. Über 12 Tage anhaltend.

5. Jede der 3 Gruppen
   1. negative Konjunktivalreaktion (bei inaktiver Tuberkulose),
   2. positive Konjunktivalreaktion (bei aktiver Tuberkulose),
   3. negative Konjunktivalreaktion bei manifester Tuberkulose

   sind nach dem Ausfall der Kutanreaktion wieder in drei Gruppen (siehe unter 4) einzuordnen.

Es genügen für die meisten praktisch verfolgten Zwecke die erstgenannten drei Gruppen.

Es sei als Richtlinie angeführt, dass negative Konjunktivalreaktion beim Fehlen manifester Tuberkulose günstig ist, ungünstig dagegen

bei *manifestor Tuborkusose*, bei der sich dann fast immer *gleichzeitig* eine *negative Kutanreaktion* oder die sogenannte Schnellreakion zeigt. Letztere hat selbst dann prognostisch ungünstige Bedeutung, wenn daneben eine positive Konjunktivalroaktion bestehen sollte. Günstig ist ferner eine Dauerreaktion, besonders die Form D 2 und D 3. Diese Formen kommen meist nur bei fehlender Konjunktivalreaktion vor, besonders häufig bei „klinisch Gesunden", im Sinne von Leuten mit ausgeheilter Tuberkulose.

Nach moinon Erfahrungen stellt sich bei der Beachtung dieser Grundsätze heraus, dass wir heute in der Lage sind, das Heilstattenmaterial so auszusuchen, dass wir einerseits vermeiden, inaktive Tuberkulosen aufzunehmen — wie es bis heute so vielfach geschieht — und andererseits die Fälle so zu wählen, dass ein *relativ* günstiger Erfolg garantiert ist. Die Wiederholung der Kutanreaktion alle 8 Wochen gibt eine Auskunft über die durch die Behandlung etwa bewirkten Umstimmungen der Reaktionsfähigkeit.

Literaturverzeichnis.

1. Abrami, A. et Burnet, Et., Réaction cutanée à la tuberculine chex l'homme adulte. Comptes rendus hebd. de la Soc. de Biol. T. 62. 1907. Nr. 25.
2. Adam, Über Schädigungen des Auges durch die Ophthalmoreaktion und die hierdurch bedingten Kontraindikationen. Med. Klinik 1908. Nr. 6.
3. Adam und Albers-Schöneberg, Fortschr. auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Bd. 10. S. 182.
4. Adler, Prager med. Woch. Bd. 28.
5. Ärztliche Rundschau, 18. Jahrg. Nr. 3. Die Reaktionsmittel auf Tuberkulose. (Redakt. Leitartikel).
6. Albers, Die Lungenspitzentuberkulose im Röntgenbild. Deutsch. med. Woch. Nr. 20. 1908.
7. Albers-Schöuberg, Die Lungenspitzentuberkulose im Röntgenbild. Deutsche med. Woch. Nr. 20. 1908.
8. Alexander, Berl. klin. Woch. 1907. Nr. 11—13.
9. Alstermann, Über Ophthalmoreaktion. Med. Ges. zu Chemnitz. Sitz. vom 6. Mai 1908, zit. nach Münch. med. Woch. Nr. 39.
10. Andvord, Über Tuberkuloseimmunität, Norsk Magazin for Lägevidorskaben. 1908. Nr. 4, zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 31.
11. Arloing, Thé Ophthalmoreaktion to Tuberculin. International Tuberculosis Congress 1908, Ref. in „Medical Record. 10 Oct. 1908.
12. — Soc. de Biol. 1907. Nr. 27.
13. Arloing, F., Soc. méd. Hôp. 22 Juin 1907.
14. — Soc. de biol. 23. XI. 1907.
15. Arloing jr.. Nouv. consid. sur le mécanisme et valeur spécif. de l'oculo. réaction à la tuberculine. Soc. de Biol. 1908. Nr. 15.
16. Arnsberger, Münch. med. Woch. 1907. Nr. 2.
17. Aronade, C. und Falk, A., Der Einfluss der Stauung auf die lokale Tuberkulinreaktion. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 50.
18. Aronade, Med. Klinik 1907. Nr. 51. Die kutane Tuberkulinreaktion von Pirquet als Mittel zur Erkennung der Tuberkulose im Kindesalter.
19. Ascher, Sozialhygiene und Tuberkulose. Verein f. wissenschaftl. Heilk. in Königsberg i. Pr., zit. nach Deutsche med. Woch. 1908. Nr. 24.
20. — Die Tuberkulose im schulpflichtigen Alter. Hygien. Rundschau 1908. Nr. 10.

21. Aubaret et Lafon, Gaz. hebd. de méd. de Bordeaux. 4 Août 1907.
22. — — L'Ophthalmo-réaction en Ophthalmologie. Août 1907.
23. Aubaret et Magne, Journal de Médecine de Bordeaux. 15 Août 1907.
24. Audéoud, Rev. méd. de la Suisse rom., oct. 1907.
25. Auerbach, Über einige regelwidrige Erscheinungen nach den Kochschen Injektionen und die diagnostische Bedeutung des Mittels. Deutsch. med. Woch. 1891. 5. Febr.
26. Aufrecht, Vaskuläre Genese der Lungenschwindsucht. Zentralbl. f. Pathologie 1908. S. 35.
27. Ausset-Lille, Klinische Studie von 300 Fällen von Ophthalmoreaktion auf Tuberkulin. Académie de médecine (Sitz. v. 3. März 1908. Zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 16. S. 884.
28. Axenfeld, Bakteriologie des Auges. Jena. G. Fischer. S. 232.

29. Babes und Proca, Untersuchungen über die Wirkungen der Tuberkelbazillen und über gegenwirkende Substanzen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23.
30. Baecher, St. und Laub, M., Über Opsonine und ihre Bedeutung für die Tuberkulinbehandlung. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 41.
31. Baginsky und Neumann, Berl. klin. Woch. 1907. Nr. 9.
32. — Berl. med. Ges. 8. XII. 1906.
33. Bail, Der akute Tod der Meerschweine an Tuberkulose. Wiener klin. Woch. 1905. Nr. 9.
34. — Überempfindlichkeit bei tuberkulösen Tieren. Wiener klin. Woch. 1904.
35. — Über das Aggressin des Tuberkelbazillus. Wiener klin. Woch. 1905. Nr. 18.
36. — Über Giftwirkung von Tuberkelbazillen bei Meerschweinchen. Wiener klin. Woch. 1905. Nr. 46.
37. Baldwin (s. auch Trudeau).
38. — Opsonins in Tuberculosis. The Transact. of the Association of American Physicians. 1907.
39. — The ophthalmo-tuberculin Diagnostic Test. The Journal of the American Medical Association, Dezember 14. 1907.
40. Bandelier und Röpke, Lehrb. der spezifisch. Diagnostik und Therapie der Tuberkulose 1908. Würzburg, C. Kabitzsch.
41. Bandler, Wiener klin. Woch. 1907. Nr. 48. Die kutane Tuberkulin-Impfung bei Hauttuberkulose. (Verein d. Ärzte, Prag. 30. X. 1907.
42. — Ver. deutscher Ärzte in Prag. Münch. med. Woch. Nr. 52.
43. — Bandler und Kreibich, Deutsche med. Woch. 1907. Nr. 40. Erfahrungen über kutane Tuberkulin-Impfungen (Pirquet) bei Erwachsenen.
44. Barbier, Soc. des hôp. Paris. 6. XII. 1907. Ref. Sem. méd. 1907. Nr. 50.
45. Barney und Brooke, The Ophthalmo-reaction to Tuberculin. Medical Record, July 28. 1908.
46. Bartel, Verhalten der Lymphozyten bei Tuberkulose. Wiener klin. Woch. 1906.
47. — Der normale und abnormale Bau des lymphatischen Systems und seine Beziehungen zur Tuberkulose. Wiener klin. Woch. 1907. Nr. 38.
48. — und Neumann, Experimentaluntersuchungen über den Einfluss von organischen Substanzen auf den Gang der Tuberkuloseinfektion beim Meerschweinchen. Wiener klin. Woch. 1907. Nr. 43. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 40. S. 4 und 5.
49. — — Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose. Vers. Deutscher Naturforscher und Ärzte. Köln 1908.

50. Bayot, Die Ophthalmoreaktion in Fällen von Hauttuberkulose. Journal med. de Bruxelles 1907, Nr. 50. S. 799.
51. Bazy, Soc. de chirurgio à Paris. Sitz. v. 31. VII. 1907. Zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 38.
52. Beitzke, Neuere Arbeiten über Infektionswege bei Tuberkulose. Berl. klin. Woch. 1908. S. 1235.
53. Béraneck, Comptes nerdus de l'académie des sciences 1903. Bd. 137. Révue méd. de la Suisse romande 1905. Nr. 10. — Int. Tub.-Kongr. 1905.
54. Bing, H. J., Einige neuere Tuberkulosereaktionen. Hospitalstidende 1907. Nr. 44, zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 7. S. 357.
55. Bing, R., Über den Wert der Pirquetschen und der Wolff-Calmetteschen Reaktion im Kindesalter. Berl. klin Woch. 1908. Nr. 11.
56. Binswanger, Archiv f. Kinderheilk. 1906. Bd. 43.
57. Blümel, Über Kollapsinduration der rechten Lungenspitze bei chronisch behinderter Nasenatmung und ihre Differentialdiagnose gegen Tuberkulose der Lunge. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 30.
58. Bonome, Zentralbl. f. Bakt. 1907.
59. Bounetière, Bietet die Ophthalmoreaktion irgend welche Gefahren? Ophthalmologische Klinik 1908. Nr. 3.
60. Boyd, Die Ophthalmoreaktion nach Calmette. Scottish med. and Surg. Journ. Dez. 1907.
61. Brezovsky, Schwere Konjunktivitisfälle nach Calmettescher Instillation. Verein der Hospitalärzte in Budapest. Sitz. v. 15. Jan. 1908. Ref. in der Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 24.
62. Brons, Über Ophthalmoreaktion. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Januarheft 1908.
63. Brückner, Kutane Tuberkulinreaktion nach v. Pirquet. Ges. f. Natur- und Heilkunde in Dresden. Sitz. am 7. März 1908, zit. nach Deutsch. med. Woch. 1908. Nr. 27.
64. Brückner, M., Über die kutane Tuberkulinprobe nach. v. Pirquet. Jahrb. f. Kinderheilk. 1908. Bd. 68. S. 261.
65. — G. f. N. u. H. Dresden. Deutsch. med. Woch. 1908. S. 1212.
66. Brunetière, Clinique ophth. 1907. S. 28.
67. Burckhardt, Ophthalmoreaktion nach Calmette. Korrespondenzbl. f. Schweizer Arzte. 38. Jahrg. Nr. 7 und 8, 1908.
68. Buttler, Die Calmettesche Ophthalmoreaktion. Brit. med. Journ. 18, Apr. 1908, zit. nach. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 30.
69. Bylina, Über die Ophthalmoreaktion auf Tuberkulin als Methode der Tuberkulosediagnostik. Russkij Wratsch 1908. Nr. 13.

70. Calmette, Zur Ophthalmodiagnose der Tuberkulose in der Armee. Académie de médecine, Sitzung v. 4. Febr. 1908, zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 15.
71. — Neue Methoden zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Woch. 1908. Nr. 40.
72. — Mein Verfahren und dessen soziale Bedeutung im Kampfe gegen die Tuberkulose, zit. nach Deutsch. med. Woch. 1908. Nr. 12. S. 536.
73. — et Guérin, Über den spezifischen Wert der Ophthalmodiagnose durch Tuberkulin. Soc. méd. des hôpitaux. Sitz. v. 23. und 30. Mai 1908, zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 35.

74. Calmette, Les venins. Paris, Masson, 1907.
75. — L'Ophthalmo-Diagnostic de la Tuberculose et son rôle dans la défense sociale antituberculeuse. Bulletin de l'Académie de médicine. Séance du 14 Janvier 1908.
76. — und Breton. Die Gefahr der Einverleibung von durch Hitze getöteten Tuberkelbazillen bei tuberkulösen und gesunden Tieren. Acad. des Sciences 19. Febr. 1906.
77. — — Die Wirkungen des innerlich eingenommenen Tuberkulins bei gesunden und tuberkulösen Tieren. Acad. des Sciences. 5. März 1906.
78. Calzolani, Beitrag zur Ophthalmoreaktion von Calmette. Akademie f. Medizin und Naturwissenschaften zu Ferrara. Sitz. v. 6. Juni 1907, zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 5.
79. Carlotti, Annales d'oculiste. 1907. S. 390.
80. delle Cella, Über das Verhalten tuberkulöser Tiere gegen die subkutane Infektion mit Tuberkelbazillen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 36.
81. Christian, Tuberkulose-Antikörper. Berl. militärärztliche Gesellsch. Sitz. am 21. März 1908, nach Deutsch. med. Woch. 1908. Nr. 32.
82. Citron, J., Berl. med. Ges. 24. VII. 1907. Berl. klin. Woch. 1907. Nr. 33. S. 1052.
83. — Über Tuberkulose-Antikörper und das Wesen der Tuberkulinreaktion. Berl. klin. Woch. 1907. Nr. 36.
84. — Deutsch. med. Woch. 1908. Nr. 8.
85. Coderque, Diagnostischer Wert der Ophthalmoreaktion. Rev. de Med. y Cir. Práct. 7. und 14. Jan. 1908, zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 16. S. 866.
86. Cohn, S., Über die durch Komplementbindung nachweisbaren Tuberkulose-Antikörper im Blute von Phthisikern. Brauers Beitr. Bd. 11. Heft 2. Würzburg 1908.
87. — Über die Ophthalmoreaktion auf Tuberkulin. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 47.
88. — Komplementbindende Tuberkulose-Antikörper und ihre Beziehungen zur Tuberkulinreaktion. Berliner klin. Wochenschrift 1908. Nr. 28.
89. Collin, R., Über Nachteile und Gefahren der konjunktivalen Tuberkulinreaktion. Med. Klinik 1908. S. 149 u. 151. Nr. 5.
90. Combemale, V. Congres de Médecine interne. Lille 1899.
91. Comby, Kutireaktion bei Tuberkulose. Soc. méd. des hôpitaux, Sitz. v. 15. V. 1908, zit. nach Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 31.
92. — Presse médicale. 10 Août 1907.
93. — Bulletin Médicale. 20. Nov. 1907. Sem. Médical 1907. Nr. 31. S. 371. Ophthalmo-réaction à la tuberculine chez les enfants. Soc. d'hôp.: Sem. méd. inf. 1907. Nr. 50.
94. Courmont, Études sur les substances solubles prédisposantes à l'action pathogène de leurs microbes producteurs. Rev. de méd. 1891.
95. Courmont et Lesieur, Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse. Reïnoculations négatives. C. r. hebd. de la Soc. de Biol. 1908 Nr. 18.
96. Croissant, Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 47.
96a. — Die Konjunktivalreaktion, editorial sin „The Journal", zit. nach Baldwin. Journ. of American Med. Association. 1907.

97. Curschmann, Hans, Orthoperkussion. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 52. Bem. z. Theor. u. Praxis der Goldscheiderschen Schwellenwertperkussion.
98. Czastka, Wilhelmine, Beziehung der Pirquetreaktion zum Gehalt an Antikörpern. Perlsucht-Pirquet. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 24.

99. Daels, Zur Kenntnis der kutanen Impfpapel bei der Tuberkulosediagnose nach v. Pirquet. Med. Klinik. 1908. Nr. 2.
100. Damask, Über Bedeutung der Ophthalmoreaktion auf Tuberkulin. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 4.
101. Deléarde (Lille), Presse médicale 13. Juillet 1907.
102. Delorme, Die Ophthalmodiagnose im Heere. Académie de médecine. Sitz. v. 21. Jan. 1908, zit. nach Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 12.
103. Dembinski, Über die Ophthalmoreaktion bei den Tuberkulösen. Zeitschr. für Tuberkulose 12. Bd. 2. H.
104. Denys, Revue internationale de la tuberculose. Oct. 1907.
105. — Bouillon filtré du bacille de la tuberculose dans le traitement de la Tuberculose humaine. Paris. Diss. 1905.
106. Derscheid, Lettre à M. Calmette. 4 Juillet 1907.
107. Desbonnets, Lettres à M. Calmette. 22. Juin et 17 Juillet 1907.
108. Desplats (Lille), Lettre à M. Calmette. 27. Juin et 7 Juillet 1907.
109. — Ophthalmo-réaction. Journ. des Sciences médicales de Lille. 10 et 27 Juillet 1907.
110. Detre, L., The Application of the Differential Cutaneous of Tuberculosis International Tuberculosis Congress 1908. Ref. in „Medical Record" 10. Oct. 1908.
111. — Budap. kgl. med. Ges. 26. X. 1907. Differentielle Tuberkulinreaktionen. W. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 6.
112. Detre-Deutsch, Superinfektion und Primäraffekt. Wiener klin. Wochenschrift 1905. Nr. 9.
113. — Die Anwendung der differentialen Kutanreaktion in der Diagnose, Pathologie und Therapie der Tuberkulose. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 41.
114. — Differentielle Tuberkulinreaktionen. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 6.
115. Dettweiler, Kongress f. innere Medizin. Wiesbaden. 1891.
116. Dietschy, Augensekret bei Ophthalmoreaktion. Med. Ges. in Basel, Sitz. am 7. Mai 1908. D. med. Wochenschr. 1908. Nr. 35.
117. — Zytologische Befunde bei der Konjunktivalreaktion auf Tuberkulin und Ophthalmozytodiagnose. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 24.
118. Ditthorn und Schulz, Über Kutanreaktionen mit Eisenfällungsprodukten von Tuberkelbazillensubstanzen. Deutsche med. Wochenschr. 1908 Nr. 28.
119. Dluski, Über Tuberkulinanwendung in der Lungentuberkulose vom klinischen Standtpunkt. Beitr. zur Klinik der Tuberkulose Bd. 10. 1908. H. 1.
120. Dold, Ist das Müllersche Verfahren der Unterscheidung des tuberkulösen Eiters von Kokkeneiter mittelst des Millonschen Reagens brauchbar? Deutsche med. Wochenschr. Nr. 20. 1908.
121. Doutrelepont: Die neuen Alttuberkulinreaktionen, die Kutireaktion (v. Pirquet) und die Ophthalmoreaktion (Wolff-Eisner, Calmette). Niederrheinische Gesellschaft f. Natur und Heilkunde in Bonn. Zit. nach D. med. Wochenschr. 1908. Nr. 6.

122. Dor, L. jr., Congr. de la soc. franç. d'ophthalm. 1906.
123. Dufour, Sur un point particulier de l'oculo-réaction: oculo-réaction en série chez le même individu. Revue médicale de la Suisse romande. 28. Jahrg. Nr 1.
124. — Soc. méd. Hôp. 19 Juillet, 1907, p. 576.
125. Sem. méd. 1907. S. 358. Nr. 30. Ophthalmo-réaction à la tuberculine chez les enfants.
126. Dujon, Lettre à M. Calmette 30. Juin. 1907.
127. P. van Durme u. Stocké-Gent, Spätreaktion am Auge nach der Tuberkulinprobe. Soc de Méd. de Gand. 4. Febr. 1908. Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 2345.

128. Eber, Zeitschr. f. Tiermedizin. Bd. 21.
129. Einstein und Rosenfeld, Beitr. zur Diagnostik der Tuberkulose. Württ. Mediz. Korrespondenzblatt 1907.
130. Eisen, Über die Tuberkulin-Ophthalmoreaktion. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. Bd. 8. H. 4. Würzburg, 1907.
131. — u. Hatzfeld, Ist die zytodiagnostische Untersuchung des Sputums als Mittel zur Frühdiagnose der Lungentuberkulose verwendbar? Brauers Beitr. Bd. 11. H. 3.
132. Emmerich, Über die klinische Bedeutung der kutanen und perkutanen Tuberkulinreaktion beim Erwachsenen. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 20.
133. Engel, Zur Anatomie der Säuglingstuberkulose. 80. Vers. deutscher Naturf. u. Ärzte. Köln 1908.
134. — Zur Klinik der Säuglingstuberkulose. 80. Vers. deutscher Naturf. u. Ärzte. Köln 1908.
135. — u. Bauer, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 37.
136. — Über die Bedeutung und die Spezifität der komplementbindenden Antikörper bei Tuberkulose und deren Beziehungen zu Heilungsvorgängen. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 44.
137. Entz, Über das Verhalten der menschlichen Haut gegen verschiedene bakterielle Giftstoffe. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 12.
138. Eppenstein, Med. Klinik 1907. Nr. 36. Über die Reaktion der Konjunktiva auf lokale Anwendung von Tuberkulin.
139. Eppstein, Prag. med. Wochenschr. 1901.
140. Erlandsen, Über diagnostisches Ausnützen der lokalen Tuberkulininjektionen. Hospitalstidende 1908. Nr. 34 u. 35; zit. nach Münch. med. Wochenschrift 1908. Nr. 43.
141. — Zur diagnostischen Verwertung lokaler Tuberkulinreaktionen. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 38.
142. Erlanger, Über konjunktivale Tuberkulinreaktion (sog. Ophtholmoreaktion bei Augenkranken). Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. XIX. H. 5.
143. d'Espine, Tuberculosis. VI. 1907. Nr. 5.
144. Escherich, Jahrb. f. Kinderheilk. 1892.

145. Fabian, R. und Knopf, H., Weitere Ergebnisse der Konjunktivalreaktion auf Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 34.
146. Fedynsky, Über die Bedeutung der Ophthalmoreaktion für die Diagnose latenter Tuberkuloseformen. Ref. nach Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 46.

147. Foer, Die kutane Tuberkulinprobe im Kindesalter. Münch. med. Wochenschrift 1908. Nr. 1.
148. Fehsenfeld, Über die Ophthalmoreaktion der Tuberkulose in ihrer Beziehung zum Sektionsergebnis und zur Tuberkulininjektion. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 26.
149. Foistmantel, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 36. Nr. 2.
150. Ferrand et Lemaire, Étude clinique et histologique de la cuti-réaction chez l'enfant. Presse méd. 28. Sept. 1907.
151. Ferreira, Lettre à M. Calmette. 25 Août. 1907.
152. Fertl, Ophthalmoreaktion b. Tuberkulose. Wissenschaftl. Verein d. Militärärzte der Garnison Wien. Sitz. am 8. Febr. 1908; zit. nach D. med. Wochen schrift 1908. Nr. 15.
153. — Der Wert und die Bedeutung der Ophthalmoreaktion mit besonderer Rücksichtnahme auf die militärischen Verhältnisse. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 11.
154. Fibiger und Jensen, C. V., Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Tuberkulose und den Tuberkelbazillen des Menschen und der Tuberkulose und den Tuberkelbazillen des Rindes. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 43, 44 u. 45.
155. Finger und Landsteiner, Freie Vereinigung f. Mikrobiologie 1906.
156. Forlanini, Zur Behandlung der Lungenschwindsucht durch künstlich erzeugten Pneumothorax. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 35.
157. Le Fort, Presse méd. 13 Juillet 1907.
158. Fränkel, B., Die Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit und ihre Ursachen. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 12.
159. — Zur Frage der Dauererfolge der Heilstätten. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 17.
160. — A., Spez. Pathologie und Therapie der Lungenkrankheiten. Urban und Schwarzenberg 1904.
161. Francke, Gefässstreifen, ein Erkennungsmittel der beginnenden Schwindsucht. Münch. med. Wochenschr. 1907.
162. — Die Orthodiagraphie. München. J. F. Lehmann 1906.
163. Franke, E., Über Ophthalmoreaktion bei Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 48. 1907.
164. Frankenberger, A., Zur Frage der Heilstättenbehandlung und der Anzeigen für dieselbe. Münch. med. Wochenschrift 1908. Nr. 17.
165. — Zur Frage der Heilstättenbehandlung und der Anzeigen für dieselbe. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 34.
166. Franz und Doerr, Diskussion zum Vortr. von Jertl: Ophthalmoreaktion bei Tuberkulose; zit. nach D. med. Wochenschr. 1908. Nr. 15.
167. Frey, Die Behandlung der Tuberkulose mit „Tuberkulol". Wiener klin. Rundschau 1906. Nr. 14 und 16.
168. Frissel und van Ingen, The ocular tuberculin reaction. „The Archives of Internal Medecine". September 1908.
169. Fuchs, Lehrbuch der Augenheilkunde.

170. Ganghofner, Über die Pirquetsche Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 41.
171. Gaudier (Lille), Presse médicale. 13. Juillet 1907.
172. Gengou, Compt. rend. acad. des sciences. Paris. 3 Août 1903.

173. Glaesser, Über das Marmorekserum. Deutsche med. Woch. 1908. Nr. 29.
174. Goerlich, Ist die konjunktivale Tuberkulinreaktion ungefährlich? Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 26.
175. Goldscheider, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 28. Die Perkussion der Lungenspitzen. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 40/41.
176. — Orthoperkussion. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 9 u. 10. Weitere Literatur s. b. Curschmann. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 52.
177. Grashey, Atlas typischer Röntgenbilder vom normalen Menschen. München. Lehmann 1905.
178. Grassberger und Schattenfroh, Wiener klin. Wochenschr. 1907.
179. Grasset et Rimbaud, Ophthalmo-réaction à la tuberculine. Province médicale. 13 Juillet 1907.
180. Grasset et Vedel, Acad. de médecine. 25 Févr. 1896.
181. — — Discussion sur la réaction à la tuberculine; l'emploi de la tuberculine pour le diagnostic de la tuberculose. Soc. méd. des Hôpitaux. 7, 14, 21. 28. Juin 1907.
182. Griffon, Relations du purpura infantile à forme pseudo-péritonéale avec la scarlatine. Soc méd. des hôpitaux. 6 Déc. 1907.
183. Grillot, Lettres à M. Calmette. 27 Juin et 13 Juillet 1907.
184. Grönow, Gräfe-Sämisch, II. Aufl. 1. Abt. S. 672.
185. Grotjahn, Die Krise in der Lungenheilstättenbewegung. Mediz. Reform. 1907.
186. — Krankenhauswesen und Heilstättenbewegung im Lichte der sozialen Hygiene. Berl. klin. Woch. 1908. Nr. 34.
187. Grüner, Über die Behandlung interner und chirurgischer Tuberkulose mit dem Antituberkuloseserum von Marmorek. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 38.
188. Guérin, Rec. de méd. vétérinaire d'Alfort. Août 1907.
189. — et Delattre, Notre sur l'ophthalmo-réaction à la tuberculine. Bull. de la Soc. de Méd. vét. 18. VII. 1907.

190. Halipré et Hué, Lettres à M. Calmette 22 Juin et 17 Juillet 1907.
191. De Haan, Experimentelle Tuberkulose beim Affen mit Vogeltuberkelbazillen. Deutsch. med. Woch. 1908. Nr. 32.
192. Hamburger, Die pathologische Bedeutung der Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 29.
193. — Über Hauttuberkulide im Säuglingsalter. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 3.
194. — Wiener klin. Woch. 1907. Nr. 36.
195. — Die pathologische Bedeutung der Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 29.
196. — Über die Wirkung des Alttuberkulins auf den tuberkulosefreien Menschen. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 23.
197. — Über den Wert der Stichreaktion nach Tuberkulininjektion. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 12.
198. — Über Tuberkulinimmunität. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 42.
199. Hammer, Münch. med. Woch. 1902. Nr. 26.
200. Hans, Die Bedeutung der Konjunktival-, gen. Ophthalmoreaktion als Diagnostikum des praktischen Arztes. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 32.
201. Hegler, Die Ophthalmoreaktion bei Tuberkulose. Ärztlicher Verein in Nürnberg. Sitz. am 5. Dez. 1907. zit. nach Deutsche med. Woch. 1908. Nr. 9

202. Hegler, Praktische Verwendung der Konjunktivalreaktion. Ärztl. Verein in Nürnberg. Sitz. am 19. III. 1908, zit. nach Deutsche med. Woch. 1908. Nr. 25.
203. Heim und John, Allergie und Tuberkulinfiltratproben nach v. Pirquet-Detre. 145 Fälle. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 8.
204. — Das Wiederaufflammen einer bereits abgelaufenen Kutanreaktion während einer Scharlachinfektion. Wiener Med. Woch. Nr. 33. 1908.
205. Heinemann, Vergleichende Untersuchungen mit der Konjunktivalreaktion nach Wolff-Eisner und der Salbenreaktion nach Moro. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 11.
206. Hertwig, Über die phys. Grundlage der Tuberkulinwirkung. Jena 1891.
207. Hellborn, Berl. klin. Woch. 1907. S. 893.
208. Heymans. Über Tuberkuloseschutzimpfung beim Rinde. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 25.
209. Hirschler, Über den diagnostischen Wert der kutanen und konjunktivalen Tuberkuliuimpfungen. Wiener med. Presse 1908. Nr. 49.
210. Hörrmann, Die Konjunktivalreaktion bei Genitaltuberkulose. Münch. med. Woch. Nr. 26, 1908.
211. Höchster Farbwerke, Kochs Tuberkulinpräparate. Brochüre.
212. Holländer, Eugen, Zur planmässigen Lupusbehandlung in Deutschland. Berl. klin. Woch. 1908. Nr. 50.
213. — Heissluftkauterisation und Kalomel-Jod-Behandlung. Berl. klin. Woch. 1906. Nr. 23.]
214. v. Holten, Heilstättenerfolge und ihre Kritik. Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 13. Heft 1.
215. Holzknecht, Die röntgenologische Diagnostik der Erkrankungen der Brusteingeweide. Hamburg 1901.
216. Hüppe, Berl. klin. Woch. 1891.
217. Hutinel, Effet des injections sous-cutanées de tuberculine chez les enfants tuberculeux. Sém. médicale 1895 et Congrès de la tuberculose, Août 1898.

218. Jamin, Fortschritte in der Diagnostik der Lungenkrankheiten. Deutsche med. Woch. 1908. Nr. 27.
219. John, Siehe Heim.
220. Joannovics und Kapsammer, Untersuchungen über die Verwertbarkeit neuerer Methoden zur Diagnose der Tuberkulose im Tierversuch. Berl. klin. Woch. 1907.
221. Irimescu: Die Ophthalmoreaktion durch die Paratuberkuliue: Revista stiintelor medicale 1907. Nr. 7/8, zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 10.
222. Junker, Untersuchungen über die v. Pirquetsche Tuberkulinreaktion bei Erwachsenen. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 5.

223. Kalt, Verschlimmerung intraokulärer tuberkulöser Augenleiden durch Einträufeln von Tuberkulin in den Konjunktivalsack. Soc. d'Ophthalmologie de Paris. Sitzung v. 7. Okt. 1907.
224. Kanitz, Untersuchungen über die perkutane Tuberkulinreaktion nach Moro. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 28.
225. Kasparek, Wiener med. Woch. 1897.
226. Kasper, Das Wesen der Allergie. Arztl. Verein in Nürnberg. Sitz. vom 5. Dez. 1907, zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 13.

227. Kaufmann, K., s. Schröder, G.
228. Kentzler, Über differenzierende Kutan-Tuberkulinreaktionen. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 1.
229. Klebs, Wiener med. Woch. 1891. Nr. 15.
230. — Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. XX.
231. — Deutsche med. Woch. 1907. Nr. 15.
232. — Deutsche med. Woch. 1908. Nr. 3. (Vortr. im Berl. Verein f. inn. Med.).
233. Klemperer, Zeitschr. f. klin Med. Bd. 20.
234. Klemperer, F., Verein f. inn. Med. Berlin 6. I. 1908.
235. Klieneberger, Kritische Bemerkungen zur klin. Bedeutung der Ophthalmoreaktion auf Tuberkulose. Münch. med. Woch. Nr. 52. 1907.
236. — Die Ophthalmoreaktion auf Tuberkulose, eine zurzeit klinisch und praktisch nicht brauchbare Methode (nebst Bemerkungen über die Pirquetsche Kutanreaktion). Deutsche med. Woch. 1908. Nr. 18.
237. — Die modernen Methoden der Tuberkulosediagnose. Verein für wissenschaftl. Heilk. in Königsberg i. Pr., zit. nach Deutsche med. Woch. 1908. Nr. 24.
238. Klimmer, Über die Schutzimpfung der Rinder gegen die Tuberkulose mit Hilfe nichtinfektiöser Impfstoffe. Gesellscb. f. Natur- und Heilk. Sitz. v. 11. April 1908, zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 35.
239. Klingmüller, Beiträge zur Tuberkulose der Haut. Arch. f. Dermat. 1904. Bd. 69 und Berl. klin. Woch. 1903. Nr. 34.
240. Koch, R., Deutsche med. Wocb. 1897. Nr. 14.
241. — Über bakt. Forschung. Verh. des X. intern. Kongr. zu Berlin. Bd. 1. 1891. Weitere Mitteil. über ein Heilmittel gegen Tuberkul. Deutsche med. Woch. 1890. Deutsche med. Woch. Jan. 1891.
242. Köhler, Über Ophthalmoreaktion. Deutsche med. Woch. 1907. Nr. 50 und Zeitschr. f. Tuberkulose.
243. — und Buer, Münch. med. Woch. 1904. Nr. 48.
244. Köhler, F., Die therapeutische Wirksamkeit des Alttuberkulins bei Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Ärztliche Fortbildung. 5. Jahrg. Nr. 14.
245. Königer, Die zytologische Untersuchungsmethode, ihre Entwickelung und klinische Verwertung an den Ergüssen seröser Höhlen. G. Fischer, Jena 1908.
246. Kolaczek und Müller, Deutsche med. Woch. 1907. Nr. 7 und 17.
247. Krämer, Die Verwendbarkeit der Konjunktivalreaktion zur Diagnose chirurgischer Tuberkulose. Beitr. zur klin. Chirurgie. Bd. 57, Heft 3.
248. — Die kongenitale Tuberkulose u. ihre Bedeutung für die Praxis. Beitr. zur Klinik der Tuberkulose. Bd. IX. Heft 2.
249. Kraus, R. und Doerr, R., Über Bakterienanaphylaxie. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 28.
250. Kraus, Zur Kenntnis des Erythrema induratum. Arch. f. Dermat. 1905. Bd. 76.
251. — Lusenberger und Russ, Wiener klin. Woch. 1907. Nr. 45.
252. Krause-Hannover, Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 11. Heft 5.
253. Krause, Med. Klinik 1908. Nr. 4.
254. Krause, P. F., Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32.
255. Krönig, Über maximale Färbung der Tuberkelbazillen im Auswurf und über das Anreicherungsverfahren. Med. Klinik. 1907. Nr. 24.
256. — Frühdiagnose der Lungentuberkulose. Deutsche Klinik. 1907. (Urban u. Schwarzenberg).

257. Krönig, Zur Topographie der Lungenspitzen und ihre Perkussion. Berl. klin. Woch. 1889. Nr 34.
258. Krokiewicz, Über die konjunktivale Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 32.
259. Kyritz, Brauers Beitr. Bd. X. Heft 2.

260. Labbó, Tuberculin-diagnostic. Gaz. des Hôspitaux, Juillet 1907.
261. Landau, Berl. med. Ges. 8. V. 1907.
262. Landmann, Über eine neue Methode der Tuberkulose-Toxin-Behandlung. Hygien. Rundschau 1900. Nr. 8.
263. Langowoi, Tuberkulosediagnostik bei Kindern. Ref. nach Berl. klinische Woch. Nr. 46. 1908.
264. Lapersonne, s. Pariser Brief, Berl. klin. Woch. 1908. Nr. 2.
265. — Presse méd. 1907. Nr. 99.
266. Larrier, Étude des liquides tuberculeux par la tuberculine réaction indirecte. C. r. de la société de biol. 1904. Nr. 4.
267. Laub, s. Baecher.
268. Lautier, R., Eine neue Methode der Kutanreaktion gegen Tuberkulin beim Menschen. Réunion biol. de Bordeaux 1908.
269. Lazarus, Handb. der Therapie der chronischen Lungenschwindsucht. Barth 1904.
270. Leber, Die Zirkulation und Ernährungsverhältnisse des Auges, in: Graefe-Sämisch, Handbuch der Augenheilk. Bd. II. 2.
271. Ledermann, R., Zusammenfassender Bericht über die Mitteilungen betr. das Kochsche Heilverfahren gegen Tuberkulose mit besonderer Rücksicht auf die Tuberkulose der Haut. Arch. f. Dermatologie u. Syphilis. 23. Jahrg. 1891. Dortselbst ca. 800 **Literaturangaben** über die **Tuberkulinliteratur** von 1890—1891.
272. Lejeune, A., Meine Erfahrungen mit der Moroschen Reaktion. Berl. klin. Woch. Nr. 39. 1908.
273. Leichtenstein, Mitt. über das Kochsche Heilverfahren gegen Tuberkulose. Deutsche med. Woch. 1891. Nr. 1.
274. Lemaire (Jules), La tuberculintest de Calmette et la tuberculine de l'Institut Pasteur, employées pour l'oculo-réaction. La cuti-réaction à la tuberculine dans la tuberculose à marche rapide. Remarques sur deux cas de cuti-réaction. Comptes rendus hebd. de la Soc. de Biol. T. 63. Nr. 29.
275. — —, Note sur quelques points particuliers de la cutiréaction à la tuberculine. Comptes rendus hebd. de la Soc. de Biol. T. 63. Nr. 28. 1907.
276. Lemerre, Soc. de Pédiâtrie. 15. Oct. 1907.
277. Lenhartz. Über Erfahrungen mit der Calmetteschen Ophthalmoreaktion und der von Pirquotschen kutanen Tuberkulinprobe. Ärztl. Verein Hamburg. 29. X. 1907. Münch. med. Woch. 1907. Nr. 48.
278. Lépine, Jean, Ophthalmo-réaction en Psychiâtrie. Soc. de Biol. 27. Juillet 1907 Nr. 27, 28 und 29.
279. Lesne et Marre: La Clinique. 30 Août 1907.
280. Lépine et R. Charpenel, Nouvelles recherches sur l'ophthalmo-réaction chez les aliénés. Soc. de Biol. 1907. Nr. 28.
281. Lesné, Sur l'ophthalmo-réaction. S. d. hôpitaux. 6. X. 1907.
282. Letulle (Paris), Soc. Med. Hôp. 28 Juin 1907.
283. — zit. Soc. de Biol. 1907. Sem. méd. 1907. Nr. 27.

284. Levy, L., Budapest. Differential-Tuberkulin-Reaktion. Orvosi Hetilap. Nr. 46. 1907.
285. Levi, S., Beiträge zu den neueren Untersuchungsmethoden zur Erkennung der Tuberkulose. Berl. klin. Woch. 1908. Nr. 5.
286. Levy, Fritz, Über konjunktivale Tuberkulinreaktion. Verein für innere Medizin. 16. XII. 1907. Deutsche med. Woch. 1908. Nr. 3.
287. Levaditi-Kraus, Handbuch der Technik der Immunitätslehre. Fischer 1908.
288. Levy-Dorn, M. und Cornet, H., Das Röntgenbild des normalen Thorax, mit Rücksicht auf die Diagnose der Phthisis incipiens. Berl. klin. Woch. 1908. Nr. 21.
289. Lignières, Sur un nouveau mode de réaction de la peau à la tuberculine et son utilisation dans le diagnostic de la tuberculose. Acad. des Sciences. Paris 28 Oct. 1907. 25. Nov. 1907. Sem. méd. 1907. S. 585.
290. Lignières und Berger, Acad. des Sciences. 28. X. 1907.
291. Link, Über Hautreaktionen bei Impfungen mit abgetöteten Typhus-, Paratyphus-, B- u. Kolikulturen. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 14.
292. Löwenstein, E., Siehe Pickert, M.
293. Löwenstein, Über die intrazelluläre Lagerung der Tuberkelbazillen im Sputum und ihre prognostische Bedeutung. Deutsche med. Woch. 1907. Nr. 43.
294. — Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 5. Heft 6.
295. — Ein Beitr. zur Histologie des tuberkul. Auswurfes. Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 10.
296. — Tuberkulin zu therapeutischen Zwecken beim Menschen s. Nr. 287.
297. — Über Septikämie bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose. 1905.
298. Lominski Wratsch 1890 (1891) Nr. 1.
299. Lorenz, Brauers Beitr. Bd. 5. Heft 2.
300. Lüdke, Tuberkulin und Antituberkulin. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 15 und 16.
301. Luria, R., Über die Diagnose der Tuberkulose mittels der Calmetteschen Ophthalmoreaktion. Russky Wratsch 1908, Nr. 2, zit. nach Münch. med. Woch. Nr. 27. 1908.

302. Meroni, Über die Ophthalmoreaktion bei Typhus abdominalis. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 26.
303. Mainini, Haut- und Ophthalmoreaktion auf Tuberkulin. Münch. med. Woch. Nr. 52. 1907.
304. — Ärztl. Verein München. 10. VII. 1907. Münch. med. Woch. 1907. Nr. 43.
305. Mannheimer, The conjunctival Tuberculin Test. New York Medical-Journ. September 5. 1908.
306. Mantoux und Roux, Intradermo-Tuberkulinreaktion. Acad. des sciences Sitz. v. 10. Aug- 1908, zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 40.
307. Mantoux, Congrès de Médecine de Paris. Oct. 1907, ref. Münch. med Woch. 1907. Nr. 49.
308. Marfan, Arch. gêner. de méd. 1885.
309. Marie et Bourillet, Ophthalmo-réaction chez les aliénés. Comptes rendus hebd. de la Soc. de Biol. 1907. T. 62. Nr. 27.
310. Marmorok, A., Constatation de la présence de bacilles tuberculeux dans des liquides par la tuberculine réaction précoce. C. r. de la soc. de biol. 1904. Nr. 1.

311. Marmorek, A., Production expérimentale de cavernes pulmonaires chez le cobaye et le lapin. C. r. de la soc. de biol. 1907. Nr. 3.
312. Martel, H.. Die Anwendung der v. Pirquetschen Methode zur Diagnostik der Rotzkrankheit beim Menschen. Berl. klin. Woch. 1908. Nr. 9.
313. — L'hygiène de la viande et du lait. 10. IX. 1907. Soc. centr. de med. vét. Juli 1907.
314. — Berl. klin. Woch. 1908. Nr. 9.
315. Marzagalli und Figari, Ann. del Instituto Maragliano. 1904. Heft 1.
316. Masenti, Tuberkulinaugenreaktion. Rif. med. 1907. Nr. 46.
317. Matthes, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1894.
318. — Zentralbl. f. innere Medizin 1895.
319. Medowikow, Der Wert der v. Pirquetschen Reaktion (225 Impfungen). Russky Wratsch 1908, Nr. 18, zit. nach Münch. med. Woch. 1908, Nr. 48.
320. Megias, J., Uber Ophthalmoreaktion. El Liglo Médico, 13. und 20. Juni 1908, zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 30.
321. Meyer, Kurt, Über die Verwendbarkeit der Komplementbindungsmethode zur Diagnose tuberkulöser Exsudate. Deutsche med. Woch. Nr. 20. 1908.
322. Micheli und Quarelli, Insensibilità locale provocata della tuberculina. Acad. di medic. di Torino 29. XI. 1907.
323. Moeller, Über interne Anwendung von Tuberkulin und tuberkulinähnlichen Präparaten. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 45.
324. — Le traitement de la tuberculose dans les sanatoria. Congrès de Paris 1906.
325. Mongour et Brandeis (Bordeaux), Cytologie de l'exsudat dans l'Ophthalmo-réaction à la tuberculine. Bulletin médical. 6. Novembre 1907.
326. Mongour et Laudé (Bordeaux), Bulletin Médical. 4 Septembre 1907.
327. Montagnon, l'Ophthalmo-réaction à la tuberculine. Prov. Médicale, 20 Juillet 1907.
328. Monti, Vergleichende Untersuchungen über den diagnostischen Wert der Tuberkulinreaktionen im Kindesalter. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 41.
329. Morax, Soc. des hôp. 6. XII. 1907.
330. Morelli, Über kutane und konjunktivale Tuberkulinreaktionen. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 3.
331. Morgenroth-Köln, Die kutane Tuberkulinimpfung nach v. Pirquet bei Kindern des ersten Lebensjahres. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 26.
332. Moro, Über eine diagnostisch verwertbare Reaktion der Haut auf Einreibung. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 5.
333. — Klinische Überempfindlichkeit. Münch. med. Woch. 1908. Nr. 39.
334. — Ergebnis der Salbenreaktion im Kindesalter. Vers. Deutscher Naturforscher und Ärzte. Köln 1908.
335. — und Uffenheimer, Die Einwirkung menschlicher Lymphe auf den Tuberkelbazillus. Arch. f. Hyg. Bd. 66. Heft 3.
336. — Ergebnis der Salbenreaktion im Kindesalter. Ref. nach der Berl. klin. Woch. 1908. Nr. 43.
337. — und Doganoff, Zur Pathogenese gewisser Integumentsveränderungen bei Skrofulose. Wiener klin. Woch. 1907. Nr. 31.
338. — Ärztl. Verein in München. 10. VII. 1907, ref. in: Wiener klin. Woch. 1907.
339. Meissen, Tuberkulöse Infektion und tuberkulöse Erkrankung. Brauers Beiträge. Bd. 11. Heft 2. Würzburg 1908.

340. Meissen, Tuberkulinproben und Tuberkulinkuren. Rheinisch.-westfälische Gesellsch. f. innere Medizin und Nervenheilk. Sitz. v. 21. Juni 1908. Zit. nach Münch. med. Woch. 1908. Nr. 34.
341. — Über die frühe Erkennung der Lungentuberkulose. Therap. Monatshefte. Nov. 1898.
342. Métraux, Rev. Méd. de la Suisse romande. 20 Août 1907.
343. Michaelides, Brauers Beitr. 1907. Bd. 8. Heft 1.
344. Mitulescu, Beiträge zum Studium der Ophthalmoreaktion. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 20.
345. Moussu, Cuti-réact. à la tuberculine. Bull. Soc. cent. de Méd. vét. 18 Juillet 1907. Sém. med. 1907. Nr. 49.
346. Mouton (Lissabon), Medicina contemporanea. 4 Août 1907.
347. Much, H., Die nach Ziehl nicht darstellbaren Formen des Tuberkelbazillus. Berl. klin. Woch. 1908. Nr. 14.
348. — Über die nicht säurefesten Formen des Kochschen Tuberkelbazillus. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. Bd. 8. Heft 4. Würzburg.
349. Müller u. Jochmann, Münch. med. Woch. 1906. Nr. 29.
350. Müller, E., Proteolytische Fermentwirkungen der Leukozyten: neue einfache Verfahren zur raschen Unterscheidung zwischen tuberkulösen und andersartigen Eiterungen. Deutsche med. Woch. 1907. Nr. 44.

351. Nagelschmidt, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 40.
352. Nakajama, s. Weil.
353. Nägeli, Über Häufigkeit, Lokalisation und Ausheilung der Tuberkulose. Virch. Archiv. Bd. 160.
354. Necker, F., und Paschkis, R., Die diagnostische Verwertbarkeit der Konjunktivalreaktion in der Urologie. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 40.
355. Neisser, Klin. Jahrb. 1891. Erg. Band.
356. Nichols, Studies on Immunity in Tuberculosis: a histological study of the lesions of immunized rabbits. The medical News. New-York. Sept. 30. 1905.
357. Noesske, Zur Kenntnis der Wirkung abgetöteter Tuberkelbazillen im menschlichen Körper. Med. Klinik 1908. Nr. 16.
358. Nobl, Beitrag zur Pathologie der Tuberkulide im Kindesalter. Dermat. Zeitschr. Bd. 11. H. 12.

359. Olmer et Terras, Cuti-réaction à la tuberculine. Ophthalmo-réaction. Presse médic. 18. Sept. 1907.
360. Oppenheim, Über urethrale Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Wochenschrift 1908. Nr. 37.
361. Über Hautveränderungen Erwachsener im Anschlusse an die Pirquetsche Reaktion. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 32.
362. Orszag, O., Über den diagnostischen Wert der Ophthalmoreaktion bei Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 15.

363. Painblan, Soc. de Méd. du Nord. Novembre 1907.
364. Pappenheim, Befund von Smegmabazillen in menschlichen Lungen. Berl. klin. Wochenschr. 12. IX. 1898. Nr. 37.

365. Paschkis, R., s. Necker, F.
366. Penzoldt, Über den Einfluss der Körperbewegung auf die Temperatur Gesunder und Kranker. Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 15 und 1903. Nr. 1.
367. Petit, Le diagnostic de la Tuberculose par l'Ophthalmo-réaction 1907. Masson. Paris.
368. Petruschky, Deutsche med. Wochenschr. 1900.
369. Pforinger und Bunz, Über das Mass der Bewegung bei der Behandlung der Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 2.
370. Pick, Darstellung der Antigene, in Kraus-Lovaditi, Hdb. der Technik u. Methodik der Immun-Forsch. Juni 1907. S. 364.
371. Pickert, M. und Löwenstein, E., Eine neue Methode zur Prüfung der Tuberkulinimmunität. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 52.
372. Pigger, Künstlicher Pneumothorax und opsonischer Index. Beitr. zur Klinik der Tuberkulose. Würzburg, Stubers Verlag. Bd. 8. H. 4.
373. v. Pirquet, Die kutane Tuberkulinreaktion. 1908. Nr. 48.
374. — Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie. Verlag v. Franz Deutiske, Wien 1907.
375. — Das Verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion während der Masern. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 30.
376. — Allergie-Diagnostik. Therapeutische Monatshefte 1907. Novemberheft.
377. — Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 28.
378. — Über das Verhalten der menschlichen Haut gegen bakterielle Giftsstoffe. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 17.
379. — Über das Verhalten der menschlichen Haut gegen verschiedene bakterielle Giftstoffe. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 25.
380. — Über Allergie. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. 1908. Bd. 1.
381. — Observations on te Cutaneous Tuberculin Reaction in 200 Children Examined Post Mortem. International Tuberculosis Congress 1908. Ref. in „Medical Record". 10. Oct. 1908.
382. — Tuberculosis 1908. Nr. 6.
383. — und Schick, Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 26 u. 45.
384. — Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 9.
385. — Diagnostische Verwertung der Allergie. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 41. S. 1271.
386. — Der diagnostische Wert der kutanen Tuberkulinreaktion bei der Tuberkulose des Kindesalters auf Grund von 100 Sektionen. Wiener klin. Wochenschrift 1907. Nr. 28 und Wiener med. Wochenschr. 1907. Nr. 28.
387. — 8. V. 1907. Berl. med. Gesellschaft: Über Tuberkulinimpfung. 15. V. 1907. Berl. med. Gesellschaft: Demonstration zur Tuberkulindiagnose durch Hautimpfung. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 22/23.
388. — Sur la théorie de la période d'incubation. Congrés international d'Hygiène et de Démographie. Bruxelles 2—8 Sept. 1903.
389. — Zur Diskussion über die kutane und konjunktivale Tuberkulinreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908.
390. — Tuberkulindiagnose durch kutane Impfung. Berl. klin. Wochenschr. 20. Mai 1907.
391. — Ist die vakzinale Frühreaktion spezifisch? Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 47.

392. v. Pirquet und Schick, Die Serumkrankheit. Wien 1905.
393. — Die kutane Tuberkulinprobe. Verh. der 24 Vers. der Ges. f. Kinderheilk. Dresden 1907. Vers. der Naturforscher und Ärzte.
394. Polland, Die Gefahren der Ophthalmoreaktion. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 28.
395. Predteczensky: Über die diagnostische Bedeutung der Kutan- und Konjunktivalreaktion auf Tuberkulin. Prakticzesky Wratsch 1908. Nr. 1 u. 2; zit. nach Münch. med. Wochenschrift 1908. Nr. 27.
396. Prouff, Lettres à M. Calmette. 25 Juin, 4 Juillet 1907.
397. Purjesz-Klausenburg: Besitzt die Ophthalmoreaktion Calmettes den Wert einer spezifischen Reaktion? Wiener med. Wochenschr. 1908. Nr. 28/32; zit. nach. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 46. S. 2401.
398. Putreys und Stiennon, Soc. de Biol. 1907. Nr. 27.

399. **R**abinowitsch, Befund von säurefesten tuberkelbazillenähnlichen Bakterien bei Lungengangrän. Deutsche med. Wochenschr. 19. 4. 1900. Nr. 16.
400. — Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 2.
401. Railliet, Revue générale de la tuberculose. Août 1907.
402. Ramer, Wiener klin. Wochenschr. 1891. Nr. 48.
403. Ranke, Zur Diagnose der Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 22.
404. Rappaport, Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 5.
405. Reiche, Arch. f. Kinderh. 1908. Bd. 47.
406. Reichmann, Der Wert der Konjunktivalreaktion speziell bei der Hauttuberkulose. Med. Klinik 1908. Nr. 17.
407. Rembold, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897.
408. Rénon, Sur l'ophthalmo-réaction. Soc. de hôp. 6. XII. 1907.
409. Reuschel, Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 7 u. 8.
410. Richet, Soc. de Biol. 1902. S. 170.
411. Rieder, Zur Diagnose der chronischen Lungentuberkulose durch das radiologische Verfahren. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen. Bd. VII. S. 1.
412. Roepke, Die diagnostische und prognostische Bedeutnng der Konjunktivalreaktion. Brauers Beiträge. Bd. 11. Heft 2. Würzburg 1908.
413. — Brauers Beitr. Bd. 9. H. 3.
414. — s. Bandelier.
415. Römer, Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Brauers Beiträge. Bd. 11. Heft. 2. Würzburg 1908.
416. Römer, A. (Greifswald), Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 1168.
417. Rosenau und Anderson, Washington Government. Printing office 1906.
418. Rosenbach, Einige Gesichtspunkte zur Beurteilung des Kochschen Verfahrens nebst Bemerkungen über den Einfluss antipyretischer Massnahmen auf das Reaktionsfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 8.
419. — Beitrag zur Konjunktivalreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 18.
420. Rosenberg, A., Zur Ophthalmoreaktion. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 4. 1908.
421. Rosenfeld, s. Einstein.
422. Rotch und Floyd, Der opsonische Index und das Tuberkulintest in der Diagnose der Behandlung der Frühtuberkulose. Journ. Am. Med. Assoc. Chicago. Nr. 8; ref. in Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 48.

421. Rothschild, Neue Gesichtspunkte in der Tuberkulintherapie. Beitr. zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 10. 1908. Heft 1.
422. Über Autotuberkuline. Zeitschr. f. Tuberkulose. 12. Bd. H. 5.
423. Rumpf, Die Prognose der Lungentuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 9.
424. Ruppel, Die Herstellung des „Neuen Tuberkulins". (Tuberkulin T. R.) (Eine Berichtigung.) Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 5.
425. van Ryn-Brüssel, Die Ophthalmoreaktion. Journal médical de Bruxelles 1908. 2. April. Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 2345.

426. Saathoff, Die praktische Verwertbarkeit des opsonischen Index. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 15.
427. Sabrazès et Dupérié, Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux. Juillet 1907.
428. — und Lafon, Referat Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 32.
429. Sahli, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1906. Nr. 12 u. 13.
430. — Traitement de la tuberculose par la tuberculine. Lemoigne, éditeur 1907.
431. Sakorraphos, A propos de la Communication de Mr. le Docteur Calmette. „Directeur de l'institut Pasteur de Lille" sur les „Voies de pénétration de l'infection tuberculeuse et la défense de l'organisme." Internat. Zentralbl. f. d. ges. Tub.-Lit. Bd. I. S. 282/83.
432. Salvolini, Tuberkulin-Augenreaktion. Rif. med. 1907. Nr. 42.
433. Sée, G., Bull. de l'Académie de méd. 1893.
434. Sehlbach, Über die Häufigkeit der Tuberkulose und die beiden Hauptzeitpunkte der Ansteckung mit derselben im Säuglingsalter. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 7.
435. Seligmann, S., Über Folgen der Calmetteschen Reaktion und Verhütung derselben. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 20. H. 2.
436. Senator, Farbenanalytische Untersuchungen der Harnsedimente bei Nephritis. Virchows Arch. Bd. 131. 3. Heft.
437. Senger, E., Über die Behandlung des Lupus mittelst Tuberkulinsalbe und über eine durch Tuberkulinsalben-Einreibung bewirkte spezifische Hautreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 23.
438. Sequeira, Über die Calmettesche Reaktion besonders bei Hauttuberkulose. 76. Jahresvers. der British Medical Association in Sheffield v. 29.—31. Juli 1908. Abt. f. Dermatologie; zit. nach Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 37.
439. Sicard, De l'emploi de la tuberculine pour le diagnostic de la tuberculose. Soc. méd. Hôp. 28 Juin 1907. Sem méd. 1907. S. 323.
440. Siegert, Die kutane Tuberkulinreaktion (v. Pirquet) im ersten Lebensjahr, spez. im ersten Lebenshalbjahr. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 39.
441. — Wert der Perkutanreaktion im Säuglingsalter; zit. nach D. med. Wochenschr. 1908. Nr. 25. S. 1128.
442. Siegrist-Bern, Zur Ophthalmoreaktion. Ther. Monatshefte. April 1908.
443. Simonin, Sem. méd. 1907. S. 575.
444. Sirakoff, Zeitschr. f. Tuberkulose. Bd. 11. H. 5.
445. Sirot, Congrès de la Tuberculose. Août 1898.
446. Slatinéanu, Bull. Inst. Past. 30 Août 1907 et Rec. de méd. vétér. d'Alfort. August 1907.

447. Smithies, F. und Walker, Calmettes Ophthalmoreaction. Journ. Am. Med. Ass. Chicago. 1908. Nr. 4,; zit. nach Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 20.
448. Schick, Kutenreaktion bei Impfung mit Diphtherietoxin. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 10.
449. — Jahrb. f. Kinderheilk. Juni 1905.
450. — Vers. d. Naturf. u. Ärzte. Kassel 1903.
451. — Über Diphteriekntanreaktion. Vers. deutscher Naturforscher und Ärzte. Köln 1908.
452. Soulier, Bulletin Médical. 14. Août 1907.
453. Souques, Sur l'ophthalmo-réaction. Soc. des hôpitaux. 6. XII. 1907.
454. Spengler, C., Neue Färbemethode für Perlsucht uud Tuberkelbazillen und deren Differentialdiagnose. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 9.
455. — Tuberkulose-Immunblut, Tuberkulose-Immunität und Tuberkulose-Immunblut-I.-K.)-Behandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 38.
456. — Berl. klin. Wochenschr. 1898. S. 477.
457. Süss, Über die differentialdiagnostischen Färbemethoden der Perlsuchtbazillen nach Spengler. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 34.
458. Schenk und Seifert, Die diagnostische Bedeutung der Ophthalmoreaktion bei Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 46.
459. — Über die diagnostische Bedeutung der Konjunktivalreaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 2.
460. Schick, Über Diphtheriekutanreaktion. Vers. deutscher Naturforscher und Ärzte. Köln 1908.
461. — Kutanreaktion bei Impfung mit Diphtherietoxin. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 10.
462. — Jahrb. f. Kinderheilk. Juni 1905.
463. — Vers. d. Naturf. u. Ärzte. Kassel.
464. Schiele, Wochenschr. f. Therapie des Auges 1907.
465. Schirmer, Die sympathische Augenerkrankung. Gräfe-Sämisch. Handb. Bd. 6.
466. Schlayer, Über den Wert des Röntgenverfahrens für die Frühdiagnose der Lungentuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 20. 1908.
467. Schleissner, Über die allergische Reaktion als Hilfsmittel der Diagnose bei Tuberkulose im Kindesalter. Verein d. Ärzte in Prag 30. X. 1907, ref. in: Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 48.
468. Schlossmann: Über örtliche Tuberkulose-Reaktion. Vers. deutscher Naturforscher u. Ärzte. Köln 1908.
469. Schmidt, Ad., Zur Behandl. der Lungenphthise mit künstlichem Pneumothorax. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 13.
470. Schnütgen, Die Beschaffenheit der im Harn bei Morbus Brightii vorkommenden Leukozyten. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 45.
471. Schröder, Über das Vorkommen von Perlsuchtbazillen im Sputum der Phthisiker und ihre Bedeutung für die Therapie der chronischen Lungentuberkulose. Brauers Beiträge. Bd. 11. Heft 2. Würzburg 1908.
472. Schröder, G. und Kaufmann, K., Über den Wert der Ophthalmoreaktion bei Tuberkulösen als diagnostisches Hilfsmittel. Münch. med. Wochenschr. Nr. 2. 1908.
473. Schrötter, Über Anzeigepflicht bei Tuberkulose. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 38.

474. Schrumpf, Über gefährliche Folgen der Calmetteschen Ophthalmoreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 43.

475. Schubert, Ophthalmoreaktion bei Tuberkulose. Gesellsch. f. Natur- und Heilkunde Dresden. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 50.

476. Schülo, Zur kutanen und Ophthalmoreaktion bei Tuberkulose. Verein Freib. Ärzte. Sitz. v. 28. Febr. 1908; zit. nach Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 20. S. 1101.

477. Schütz, Über Opsonine und ihre praktische Bedeutnng. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 12.

478. Schütz und Videky, Über den Zusammenhang der exsudativen (phlytänulären) Augenerkrankungen nnd der Tuberkulose nebst Erfahrungen über den Wert der kutanen und subutanen Tuberkuliudiagnostik. Wienor klin. Wochenschr. 1908. N. 37.

479. — Sehulz, siehe Ditthorn.

480. Schulz-Zehden, Zur Wirkung der Tuberkulineinträufelung auf gesunde und kranke Augen. Berl. Ophthalmol. Gesellschaft. Ophthalm. Klinik 1908. Nr. 4.

481. — Zur Ophthalmoreaktion. Ther. Monatshefte. April 1908.

482. Schwab-Nürnberg, Über Versuche mit Tuberkulin. Fränkische Gesellsch. f. Geburtshilfe u. Frauenheilk. Sitz. v. 30. V. 08; zit. nach Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 30.

483. Stadelmann und Wolff-Eisner, Über kutane uud konjunktivale Tuberkulinreaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 5.

484. Stadelmann, Über kutane und konj. Tuberkulinreaktion. II. Teil. Klinische Beobachtungen. Verein f. inn. Med. 6. Jan. 1908.

485. — Verein f. innere Medizin (Schlusswort). Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 357.

486. Sternberg, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 20.

487. Sticker, Beitrag zur Diagnostik der tuberkulösen Lungenaffektionen und zur regionären Beeinflussung derselben. Zentralbl. f. klin. Med. 1891. Nr. 3.

488. Stephenson (Sydney), The Calmette Serum Reaction in Ophthalmology. Brit. Med. Journ. Oct. 1907. S. 2442.

489. Stock, Tuberkulose als Ätiologie chron. Entzündungen. Gräfes Arch. Bd. 66, 1.

490. Stoerk, Bemerkungen zur Präzipitation bei Tuberkulose I. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 9.

491. — Bemerkungon zur Präzipitation bei Tuberkulose II. Wiener. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 11.

492. Stoll, O., Über Ophthalmoreaktion. Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte. 38. Jahrg. 1908. Nr. 2.

493. Strauss, Das Marmorekserum in der Therapie chirurgischer Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 42.

494. — s. Weil.

495. Streitz, Pirquetsche Roaktion. Medizinischer Verein in Greifswald. Sitz. am 29. Febr. 1908; zit. nach Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 26.

496. Strümpell, Lehrb. dor inneren Medizin. Vogel, Loipzig.

497. Stülp, Klin. Monatsblättor f. Augenheilk. 1908. S. 292.

498. Stürtz, Motz, 4. Vers. dor Tuborkulose-Ärzte, 24. u. 25. Mai 1907.

499. Tedeschi, Über Tuberkulinreaktion. Ref. nach Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 43.
500. — Über Kutis- und Ophthalmoreaktion bei Syphilis. Gazzetta degli osped. 1908. Nr. 59; zit. nach Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 42.
501. Teichmann, Über die angoblichen Gefahren dor Konjunktivalreaktion. Med. Klinik. 1908. Nr. 26.
502. Thilis, Die Ophtalmoreaktion mit Tuberkulin. Norsk Magazin for Läge. vidonskaben. 1908. Nr. 1; zit nach Münch med. Wochenschr. 1908. Nr. 16. S. 869.
503. Treupel, Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 2.
504. Thromseau, Die Gefahren der Ophthalmoreaktion. Ophthalmol. Klinik. 1908. Nr. 2.
505. Troudoau, M. D., Two experiments in artificial immunity against Tuberculosis. The Medical News. New York. September 30. 1905.
506. — Experimental studies on the preparation and effects of Antitoxins for Tuberculosis. The American Journal of the Medical Sciences Dez. 1898 u. Jan. 1899.
507. Turban und Bär, Opsonischer Index und Tuberkulose. Beitr. zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 10. 1908. H. 1.
508. — Beitr. zur Kenntnis der Lungentuberkulose. 1899.
509. Turton, Die Opsoninbehandlung der Lungenphthise. „Practitioner". November 1907.

510. Uffenheimer, s. Moro.
511. Uriarte, Semana Médica. Nr. 33. 1904.

512. Vallée, Sem. méd. 1907. S. (252 u.) 285, ferner S. 85. u. 309.
513. — Sur un nouveau procédé de diagnostic expérimental de la tuberculose. Acad. des Sciences. 3 u. 17 Juin 1907 u. 27 Mai.
514. Vargas und Moragas, Die Ophthalmoreaktion bei Kindern. La Medicina de los Ninos. April 1908; zit. nach Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 30.
515. Vidéky, s. Schütz.
516. Vierhoff, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 15.

517. Waele, Soc. de Biol. Bd. 61. Nr. 28.
518. Wallenfang, v. Pirquetsche kutane Tuberkulinprobe und Calmettesche Ophthalmoreaktion. Vereiu der Ärzte Düsseldorfs. Sitz. am 10. Febr. 1908; zit. nach deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 25.
519. Waldstein, Augenärztliche Bemerkungen zur Ophthalmoreaktion mit Tuberkulin; zit. nach Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 12. S. 536.
520. Wassermann ot Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906.
521. — Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 49.
522. — und Citron, Zeitschr. f. Hyg. 1906. Bd. 52. S. 238.
523. — Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 449.
524. A. Weber und A. Baginsky, Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbazillen in Drüsen und Tonsillen von Kindorn, welche sich bei der Obduktion als frei von Tuberkulose gefunden hatten. Tuberkulose-Arbeiten aus dem kaisorlichen Gesundhoitsamt 1907. Springer-Berlin. Heft 7.

525. Weber, Primäre Impftuberkulose der Mundschleimhaut. Med. Ges. in Giessen. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 47. S. 1976.
526. Weichardt, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 40.
527. Edmund Weil und Heijiro Nakajama: Über den Nachweis von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe. Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 1000.
528. Weil und Strauss, Über die Rolle der Antikörper bei der Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 29.
529. Weinberger, Atlas der Radiographie der Brustorgane. Wien 1901.
530. Weleminsky, Das Verhalten infizierter Organe zu ihren regionären Drüsen. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 31/32.
531. Werther, Ges. f. Natur- u. Heilk. Dresden, ref. Münch. med. Wochenschr. 1907.
532. Videröe, Über die Anwendung des Tuberkulins als Diagnostikum. Norsk Magazin for Lägevidenskaben 1908. Zit. nach Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 31.
533. Wiens u. Günther, Unters. über die Ophthalmoreaktion auf Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 52.
534. — — Unters. über die Ophthalmoreaktion der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 36.
535. — Demonstration zur Ophthalmoreaktion. Schlesische Gesellsch. f. vaterländische Kultur in Breslau. Sitz. am 15. Mai 1908, zit. nach Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 37.
536. Wildbolz, Die kutane und konjunktivale Tuberkulinreaktion am Tiere. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 11.
537. Wolff, M., Kutane, konjunktivale nnd subkutane Tuberkulininjektion. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 6.
538. — M. und Mühsam, Hans, Mit Tuberkulin komplementbindende Antistoffe im Serum Tuberkulöser. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 35.
539. Wolff-Eisner, A., Die neue Erklärung der Tuberkulinwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 35.
540. — Über die Urtikaria vom Standpunkt der neuen Erfahrungen über Empfindlichkeit gegenüber körperfremden Eiweisssubstanzen. Dermatol. Zentralbl. 10. Jahrg. Nr. 6.
541. — Ergebnisse lokaler Tuberkulinreaktionen (kutan, konjunktival) zur Diagnose und Therapie des Lupus. Dermat. Zentralbl. 11. Jahrg. Nr. 12.
542. — Die differenzierenden Kutantuberkulinreaktionen. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 5.
543. — und Brandenstein, Über Ergebnisse der lokalen Tuberkulinreaktinen (Konjunktival- und Kutanreaktion) an chirurgischen Kranken, spez. bei Kindern. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. Bd. 19.
544. — Die Bedeutung der Konjunktivalreaktion nach 4000 klinischen Beobachtungen. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr 45.
545. — Über die Komplementbindung in ihrer Bedeutung für die Theorie der Tuberkulinwirkung. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 37.
546. — und Ascher, Über Ergebnisse der Komplementablenkung mit Tuberkelbazillonderivaten als Antigen bei Tuberkulose und Infektionskrankheiten. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 37.

547. Wolff-Eisner, A., Diskussionsbemerkung zur Demonstration v. Pirquets. Berl. med. Ges. 15. V. 1907, ref. in Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 22.
548. — Demonstration von Lymphozytensputa. Ver. f. innere Med. 4. Nov. 1907.
549. — Lymphoidzellenleukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. H. 5/6.
550. — Untersuchungen über Pleuraergüsse. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 34 u. 45. 1902. 10. II. 1902. Nr. 6.
551. — Erfahrungen mit der Perkussion der Lungenspitzen nach Krönig. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 6.
552. — Das Heufieber, J. F. Lehmann, München 1906, dort Literatur.
553. — Über Grundgesetze der Immunität. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 37. H. 3, 4, 5. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 42—44.
554. — Die Aggressine. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 38. Referate. Nr. 21.—23.
555. — Entgegnung. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 2.
556. — und Teichmann, Über die prognostische Bedeutung der Kutan- und Konjunktivalreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 2.
557. — Über Eiweissimmunität und ihre Beziehungen zur Serumkrankheit. Zentrbl. f. Bakt. Bd. 40. H. 3.
558. — Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 30 u. 31.
559. — Zeitschr. f. Tuberkulose. Bd. 13. H. 6. 1909.
560. — Die differenzierenden Kutantuberkulinreaktionen. Wiener klin. Wochenschr. 21. Jahrg. Nr. 5.
561. — Tuberkulin-Salbenreaktion und die Diphtherie-Kutanreaktion. Berl. med. Ges. Sitz. am 24. Juni 1908.
562. — Kontraindikationen der Konjunktivalreaktionen (Ophthalmoreaktion) in der Ophthalmologie. Berl. ophthalmologische Gesellschaft. Sitzung am 16. Jan. 1908.
563. — Die Ophthalmo- und Kutandiagnose der Tuberkulose. 1908. Kabitzsch, Würzburg. 1. Auflage.
564. — Über die Pirquetsche Kutan- und die Wolff-Eisnersche Konjunktivalreaktion und ihre spezielle Bedeutung für die Dermatologie. Dermatol. Zentralbl. 12. Jahrg. Nr. 5.
565. — Über meine Ergebnisse der Kutan- und Konjunktivalreaktion. Brauers Beiträge 1908.
566. Wright u. Reid, Proceed of the Royal Soc. London 1904.
567. — und Douglas, Lancet 1904.
568. — Clinical Journal. November 1904. — Weitere Opsoninliteratur cf. Sauerbeck, Wiesbaden. Bergmann 1907.

569. Yamanouchi, Über die Anwendung der Anaphylaxie zu diagnostischen Zwecken. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 44.

570. Zeuner, Ein mit ölsaurem Natron und Lezithin hergestelltes hochwertiges Tuberkulose-Toxin. Berl. Tierärztliche Wochenschr. 1908. Nr. 37.
571. Zieler, Experimentelle Untersuchungen über „tuberkulöse“ Veränderungen an der Haut ohne Mitwirkung von Tuberkelbazillen (toxische Tuberkulose) und die Bedingungen ihres Entstehens. Münch. med. Wochenschr. Nr. 32. 1908.
572. — Die neue Erklärung der Tuberkulinwirkung. Münch. med. Wochenschr. Nr. 39. 1908.

573. Zieler, Neuere Anschauungen über einige Beziehungen zwischen Tuberkulose und Erkrankungen der Haut (sogen. „Exantheme der Tuberkulose“, „Tuberkulide“. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 5. Jahrg. 1908. Nr. 18.
574. Ziemssen, Leipz. 1883, Klinischer Vortrag (Lit. s. b. Goldscheider, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 40).
575. Ziemssen-Rieder, Atlas.
576. Ziesché, Pirquetsche Hautreaktion. Schlesische Gesellsch. f. vaterländische Kultur in Breslau. Sitz. am 15. Mai 1908, zit. nach Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 37.
577. — Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 25.
Zoeppritz, Die Konjunktivalreaktion mit Tuberkulin, ihre angeblichen Gefahren und ihr Wert für die Chirurgie. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 49.





Vollständige Inhaltsverzeichnisse der ganzen bisher erschienenen Serie liefert der Verlag auf Wunsch gratis.

Inhalt des IV. Bandes. (1905.)

Heft 1: (Einzelpreis M. 4.50.) Binswanger, Dr. E., Probatorische Tuberkulin-Injektionen bei gesunden stillenden Frauen. — Hamburger, Dr. Fr., Passive Immunisierung durch Fütterung. — Ibrahim, Priv.-Dozent Dr. J., Säuglingstuberkulose im Lichte älterer und neuerer Forschungen. — Schröder, Dr. G., Chronische Mischinfektion im Verlaufe der Phthisis pulmonum. — Roepke, Dr. O., Das Tuberkulin in der Behandlung der Kehlkopftuberkulose. — Marcuse, Dr. J., Auslese des Krankenmaterials in den Lungenheilstätten. — Lévy, Dr. L., Blutdruckmessungen an Tuberkulösen. — Lévy, Dr. L., Basedow-Symptome bei Tuberkulösen.

Heft 2: (Einzelpreis M. 4.50.) v. d. Velden, Dr. R., Lungenrandgeräusche. — Gidionsen, Dr., Fieber und Fiebermessung und kein Ende. — Moses, Dr. L., Auskultation der Flüsterstimme. — Gessner, Dr. W., Prädisposition der Lungenspitze für Tuberkulose in entwickelungsgeschichtlicher Beleuchtung. — Gessner, Dr. W., Lässt sich eine Stenose der oberen Thoraxapertur durch Messung am Lebenden nachweisen? — Höfler, Dr. M., Seifenbehandlung der Tuberkulosis. — Amrein, Dr. O., Beiträge zur Tuberkulinbehandlung der Lungentuberkulose.

Heft 3: (Einzelpreis M. 4.—.) Disse, Prof. Dr., Verhalten des Schleims im Magen von menschlichen Embryonen und von Neugeborenen. — Wolff, Hofrat Dr., Alkohol und Tuberkulose. — Galecki, Dr. St., Puls und Blutdruck bei Lungenkranken. — Huhs, Dr. E., Wirkung des Griserins bei Tuberkulose. Nebst epikritischer Schlussbetrachtung über das Griserin von Dr. O. Roepke. — Menzer, Stabsarzt Privatdozent Dr., Mischinfektion im Verlauf der Lungenschwindsucht und ihre kausale Behandlung.

Heft 4: (Einzelpreis M. 4.—.) Römer, Privatdozent Dr. Paul H., Präventiv-Therapie der Rindertuberkulose nebst kritischen Studien zur Tuberkulose-Infektionsfrage. — Rockenbach, Dr. Franz, Entstehungs- und Verbreitungsweise der Tuberkulose in dem badischen Orte Walldorf. — Roth, Dr. Johs., Über den interpleuralen Druck.

Inhalt des V. Bandes. (1906.)

Heft 1: (Einzelpreis M. 3.50.) Junker, Dr. Fr., Die klinische Bedeutung der Ehrlichschen Diazoreaktion bei Lungentuberkulose. — Schneider, Dr. K. F., Behandlung der Tuberkulose mit Geosot. — Schläpfer, Dr. V., Lösungsverhältnisse bei Pneumonia fibrinosa und Pneumonia tuberculosa sive caseosa. — Heimann, Dr. G., Zyklischer Verlauf bei Lungentuberkulose. — Bickhardt, Oberarzt Dr. Sporadischer Skorbut als Komplikation einer „tumorartigen Cökaltuberkulose“. — Schröder, Dr. G., Streitfragen in der Lehre vom Fieber der chronischen Lungentuberkulose.

Heft 2: (Einzelpreis M. 4.50.) Teutschlaender, Dr. O. R., Wie breitet sich die Genitaltuberkulose aus? — Lorenz, Dr. Paul, Suggestive Temperatursteigerungen bei Tuberkulösen. — Hamburger, Dr. Franz, Ein Fall von angeborener Tuberkulose. — Referat: Haentjens, Verbreitung der Tuberkulose den Lymphgefässen entlang.

Heft 3: (Einzelpreis M. 5.—.) Eber, Professor Dr. A., Experimentelle Übertragung der Tuberkulose vom Menschen auf das Rind. Zweite Mitteilung. — Brühl, Dr. Th., Anwendung von Inhalationen in der Phthiseotherapie. — Liebe, Dr. Georg, Alkohol und Tuberkulose. Eine Entgegnung auf den gleichnamigen Aufsatz von Hofrat Wolff in Bd. IV, 3. — Weinberg, Dr. W., Beziehungen zwischen der Tuberkulose und Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. — Röver, Dr. F., 25 mit Marmoreks Serum behandelte Fälle von Tuberkulose. — Köhler, Dr. F., Zur Lehre von den Sympathikusaffektionen bei Lungentuberkulose. (Hemihidrosis capitis.) — Köhler, Dr. F., Seltene Ätiologie der Lungentuberkulose. — Much, Dr. H., und Römer, Dr. Paul H., Ein Verfahren zur Gewinnung einer von lebenden Tuberkelbazillen und anderen lebensfähigen Keimen freien, in ihren genuinen Eigenschaften im wesentlichen unveränderten Kuhmilch.

Heft 4: (Einzelpreis M. 5.—.) Weinberg, Dr. med. Wilhelm, Lungenschwindsucht beider Ehegatten. — Zickgraf, Dr., Therapeutische Verwendung des kieselsauren Natriums und Beteiligung der Kieselsäure an der Bildung von Lungensteinen. — Wiesel, Dr. Josef, Beiträge zur Statistik und Klinik der Tuberkulose. — Kasten, Joh., Hämoptöe im Säuglingsalter. — Nagel, Julius, Tausend Heilstättenfälle. — Stockert, Dr. Wilh., Über Tuberkulose der Schädelbasis.

Inhalt des VI. Bandes. (1906.)

Heft 1: (Einzelpreis M. 5.—.) Bandelier, Dr., Die Tonsillen als Eingangspforten der Tuberkelbazillen. — Die Maximaldosis in der Tuberkulindiagnostik. — Der diagnostische Wert der Tuberkulininhalation. — Zur Heilwirkung des Tuberkulins. — Heilung eines Lupus durch Perlsuchtalttuberkulin.

Heft 2: (Einzelpreis M. 4.—.) Bennecke, Dr. H., Russinhalation bei Tieren. — Aschoff, L., Experimentelle Untersuchungen über Russinhalation bei Tieren. — Lüdke, Dr. H., Tuberkulinreaktion und Tuberkulinimmunität. — Róth-Schulz, Dr. Wilh., Diagnostischer Wert des alten Kochschen Tuberkulins — Jessen, Dr. F., Agglutination bei Lungentuberkulose.

Heft 3: (Einzelpreis M. 4.50.) Brauer, Prof. Dr. L., In eigener Sache. — Schlossmann, Prof. Dr. Arth., Die Tuberkulose im frühen Kindesalter. — Uhl, Dr., Über die „neutrophilen Leukozyten“ bei der spezifischen Therapie der chronischen Lungentuberkulose. — Scherer, Dr. A., Ein Fall von regelmässig wiederkehrenden prämenstruellen Lungenblutungen. — Schrötter, Dr. Herm. v., Zur Kenntnis der Tuberkulose des Ösophagus. — Port, Dr. J., Über die Beziehung zwischen Hämoptöe und Fibringerinnsel im Auswurf.

Heft 4: (Einzelpreis M. 4.50.) Erklärung. — Tendeloo, Kollaterale tuberkulöse Entzündung. — Junker, Tuberkulindiagnostik der Lungentuberkulose. — Wolff, Alkohol und Tuberkulose. — Schröder, Wirkungen des Alttuberkulins.

Inhalt des VII. Bandes. (1907.)

Heft 1: (Einzelpreis M. 4.—.) Huhs, Versuche mit stomachaler und inhalat. Darreichung von Alttuberkulin. — Dünges, Zur Ätiologie und Therapie der Lungentuberkulose. — Bourgeois-Blumenfeld, Isolierung der Tuberkulösen etc. — Lüdke, Nachweis von Alttuberkulin. — Seufferheld, Physikalisches Verhalten beider Lungenspitzen.

Heft 2: (Einzelpreis M. 5.—.) De Bruïne Ploss van Amstel, Phthisis pulmonum und Abortus provocatus. — Hammer, Tuberkulinbehandlung.

Inhalt des VIII. Bandes. (1907.)

Inhalt des IX. Bandes. (1908.)

Inhalt des X. Bandes. (1908.)

Inhalt des XI. Bandes. (1908.)





